FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année I967

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

526

par

Christian ARINAL

né le 6 décembre I936

à ROUEN

Présentée et soutenue publiquement le I967.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LESIONS OSSEUSES DE L'URTICAIRE PIGMENTAIRE ET DES MASTOCYTOSES EN GENERAL

Président : M. S. DE SEZE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534914_0008

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année I967 THESE N° .

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christian ARINAL

né le 6 décembre I936

à ROUEN

Présentée et soutenue publiquement le I967.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LESIONS OSSEUSES DE L'URTICAIRE PIGMENTAIRE ET DES MASTOCYTOSES EN GENERAL

Président : M. S. DE SEZE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.) CATHALA (J.) CHARROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR-VALLERY-RADOT , PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

D O Y E N . . . . . Georges BROUET

1er assesseur . . . . . Daniel BARGETON
2ème assesseur . . . . . Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	N.
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
" "	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
" "	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
" "	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N.
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
" "	BRICAIRE (H.)
" "	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N.

MM.

Pharmacologie . . . . . CHEYMOL (J.)
" . . . . . LEVY (Melle J.)
Physiologie . . . . . BARGETON (D.)
" . . . . . PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales . . . . . LEPAGE (F.)
Radiologie médicale . . . . . DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale . . . . . CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique . . . . . CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée . . . . . LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie . . . . . CABROL (G.)
Anatomie pathologique . . . . . NEZELOF (Ch.)
Bactériologie . . . . . BARBIER (P.)
Biochimie médicale . . . . . DESGREZ (P.)
" " . . . . . DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale . . . . . BOURLIERE (F.)
Histologie . . . . . COUJARD (R.)
Parasitologie . . . . . LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale . . . . . LOEPER (J.)
" " . . . . . RICHET (G.)
Physiologie . . . . . DEJOURS (P.)
" . . . . . SCHERRER (J.)
Physique médicale . . . . . KELLERSHOHN (L.)
" " . . . . . GOUGEROT (L.)
" " . . . . . ROUCAYROL
" " . . . . . TUBIANA (M.)
Radiologie médicale . . . . . FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires : MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) . . . . . SOULIE (P.)
" " (Boucicaut) . . . . . LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales . (Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.L.)
(" . . . . . N.
(Cochin . . . . . LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
(Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
(Salpêtrière . . . . . SICARD (A)
(Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) . . . . MERLE d'AUBIGNE
" " " " (Foch) . . . . PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . . DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) . . . . . MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) . . . . . DUPERRAR (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . . DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . . LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) . . . . . HUGUIER (J.)

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) . . . . .DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) . . . . . .TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . . . . .MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) . . . . DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . . .HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . . .BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . . CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales . . . (Bicêtre . . . . . DEPARIS (M.)
(Broussais . . . . . MILLIEZ (P.)
(Cochin . . . . . .BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu . . . . . .BARIETY (M.)
(Lariboisière . . . . . .SEZE (S.de)
(Pitié . . . . . DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine . . . . . KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine . . . . . BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . . . . . .DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . . MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . . . . .JUSTIN-BESANCON L.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) . . . . . DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . . . . DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) . . . . . .GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales . . . . . (Baudelocque . . . . . .LACOMME (M.)
(Saint-Antoine . . . . . .MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . . . . .VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) . . . . . .OFFRET (G.)
" " (Cochin) . . . . . .BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . . . . . AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie . . . . . .MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) . . . THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) . . . . . .BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . . . . .MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . . . . . .COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) . . . . . .DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . . . . . .ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . . . . . .LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique . . . . . GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré) . . . . . JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) . . . . . ABOULKER (P.)
" " (Necker) . . . . . COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) . . . . . LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) . . . . . DOMART (A.)
" " (Lariboisière) . . . . . BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié) . . . . . RAMBERT (P.)
" " (Rothschild) . . . . . WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . . . . . POILLEUX (F.)

MM.

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.) / BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) / BOUR (H.) / GROSSIORD (A.) / LAMBLING (A.) / LAUNAY (Cl.) / PAYET (M.) / PERRAULT (M.) / SIGUIER (F.) / WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) / ROYER (P.)
Pneumo-Ptisiologie	KREIS (B.) / MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER G.
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) / GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) / GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
		Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) p.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr.s.ch

IV - PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique . . . . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bicliothèque.) Conservateur du Musée d'Histoire de la) Médecine . . . . .)	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . .)	Melles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)) LE NOIR (G.)
Bibliothécaires . . . . .)	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)) Melles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),) Dr SCHILLER (J.)

-:-

A ma femme

A nos enfants

A mes parents

A toute ma famille et à mes amis

En témoignage d'affection et de reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DE SEZE

Pour le grand honneur qu'il nous fit
en acceptant de présider le jury de notre thèse.

A Monsieur le Professeur DESHAYES

Maître de Conférence Agrégé de Rhumatologie,
notre Maître

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse
et sans les conseils et l'aide de qui
ce travail n'eût pû être réalisé.

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GEFFROY

Professeur de Clinique Médicale au
Centre Hospitalier Universitaire de Rouen.

Qui fut notre maître dans l'externat,
et que nous remercions pour son enseignement
et pour l'accueil amical qu'il nous réserva
toujours dans son service.

I N T R O D U C T I O N

- La mastocytose cutanée est connue depuis I869 et c'est à NETTLESHIP (I75) que l'on doit la première description de cette lésion dermatologique.

- Le terme d'urticaire pigmentaire proposé par SANGSTER en I878 (2I8) fut ensuite longtemps retenu, mais c'est actuellement la dénomination de "mastocytose", proposée par les auteurs français, qui est généralement adoptée. Elle a, en effet, le mérite de souligner la responsabilité de certaines cellules, les "mastzellen", découvertes par EHRLICH en I879, dans le développement de la maladie et de préciser le caractère diffus de l'infiltration cellulaire qui peut se produire, non seulement au niveau de la peau, mais aussi dans le foie, la rate, le tractus digestif et de nombreux autres organes.

- La localisation préférentielle au système réticulo- endothélial explique le caractère systèmique de la maladie et la possibilité de localisations osseuses. Depuis que SAGHER et SCHORR en ont rapporté un cas en I952, les observations de mastocytose osseuse se sont multipliées, et l'on en compte actuellement une cinquantaine de cas environ.

- Nous nous proposons ici d'étudier les déterminations osseuses de la mastocytose. Dans un premier chapître, nous rappelerons les signes cutanés de l'urticaire pigmentaire et les localisations systèmiques telles qu'elles ont été observées.

- Dans un second chapître, nous reprendrons les différents cas de la littérature qui font état de mastocytose osseuse et nous en

ferons l'analyse.

- Nous en rapprocherons ensuite une observation personnelle de mastocytose cutanée avec déminéralisation rachidienne diffuse. Dans une étude synthétique, nous en dégagerons alors les caractères essentiels, cliniques, radiologiques et biologiques de cette curieuse ostéopathie.

Nous rappelerons enfin les problèmes histologiques et histochimiques concernant les mastocytoses en général, et plus particulièrement les mastocytoses osseuses, évoquant pour terminer les hypothèses pathogéniques actuellement admises.

PREMIER CHAPITRE

MASTOCYTOSES CUTANEES

ET VISCERALES

P R E M I E R C H A P I T R E

PREMIERE PARTIE

LES SIGNES CUTANES DE LA MASTOCYTOSE
L'URTICAIRE PIGMENTAIRE

Le terme de mastocytose tend à l'heure actuelle à remplacer celui d'urticaire pigmentaire généralement utilisé dans la littérature anglo-saxonne.

Cette dénomination nouvelle a le mérite d'attirer l'attention sur le caractère systèmique de la maladie.

Elle souligne la possibilité d'observer, au cours de l'urticaire pigmentaire des localisations viscérales et des envahissements mastocytaires profonds.

Avec DEGOS (67), on peut admettre que l'urticaire pigmentaire et les formes cutanées viscérales graves font partie de la même maladie générale liée à la prolifération de mastocytes, qui dérive vraisemblablement de cellules réticulaires primordiales.

A ce titre, on peut considérer que la mastocytose n'est autre qu'une variante clinique des réticulopathies. Dans le cas présent, il s'agit d'une réticulose mastocytaire.

Nous ne ferons ici qu'esquisser, avec DEGOS, les différents tableaux cliniques que peuvent revêtir les atteintes cutanées.

I - FORME COMMUNE.

Dans sa forme habituelle, ou forme pigmentée maculeuse éruptive, décrite pour la première fois en 1869 par NETTLESHIP (175),

et nommée "urticaria pigmentosa" par SANGSTER en I878, le début peut se faire à tout âge.

Elle réalise un semis de taches brunes disséminées sur le tronc et les membres, atteingnant aussi la face et le cuir chevelu qui ne disparaissent pas à la vitro-pression, et dont le caractère pathognomonique est la turgescence urticarienne sous l'influence d'un frottement. Cette turgescence s'accompagne de prurit et d'une sensation de cuisson (signe de DARIER).

On a pu distinguer les formes de l'adulte et les formes de l'enfant, en raison de leur pronostic différent :

- les premières peuvent s'atténuer, subir des poussées entrecoupées de périodes de rémission apparente, elles sont cependant définitives ;

- les secondes, au contraire, et surtout si elles sont apparues dans la première enfance, disparaissent le plus souvent à la puberté, spontanément.

Sur le plan clinique, elles sont cependant identiques. Mais on peut dire que le pronostic est d'autant plus mauvais que l'éruption est apparue plus tardivement.

II - FORMES NODULAIRES OU PAPULEUSES.

Ces formes ne s'observent en pratique que chez le jeune enfant.

a) - "XANTHELASMOIDEA" ou forme XANTHOMATEUSE.

Décrite par Tilbury FOX en I875 (98), c'est la forme la plus proche de l'urticaire pigmentaire. Il s'agit de lésions ovalaires, de quelques centimètres de diamètre, de consistance pâteuse, de surface chagrinée, qui forment des bulles au cours des poussées. Il peut ne se retrouver qu'un seul élément.

b) - FORMES MULTINODULAIRES.

La forme multinodulaire globuleuse est très éloignée des précédentes. Outre l'absence de pigmentation, les éléments observés sont de la grosseur d'un pois, de surface lisse, souvent en très grand nombre, parfois d'aspect bulleux au cours des poussées, s'affaissant ensuite pour prendre un aspect chagriné, jaunâtre.

La forme nodulaire coalescente donne aux téguments l'aspect d'un véritable capitonnage, blanc ou légèrement jaunâtre.

c) - FORMES PAPULEUSES.

Les mastocytoses papuleuses non pigmentées réunissent des lésions diverses, telles que des papules lichenoïdes, ou plus encore des papules pseudo-xanthomateuses. Parmi celles-ci, une place à part doit être accordée aux mastocytomes, qui sont de petites tumeurs circonscrites, brunes, saillantes, de 2 à 3 cms de diamètre, qui s'observent très rarement chez l'homme, mais plus fréquemment chez le chien notamment, chez lequel BLOOM (32 - 33) les a particuliérement étudiées en 1942, émettant alors l'hypothèse qu'il pouvait s'agir là de formes tumorales à caractère malin.

Ces formes s'accompagnent de poussées d'érythème congestif généralisé, avec parfois des phénomènes de choc chez le jeune enfant.

III - FORMES BULLEUSES.

Les formes bulleuses sont difficiles à dissocier des autres formes de mastocytose. Elles ne se présentent en effet jamais isolément, mais accompagnent toujours une autre forme de la maladie. Elles ne surviennent jamais au-delà de 2 ans.

IV - MASTOCYTOSES DIFFUSES.

Il s'agit là d'un groupe de manifestations signalées par

DEGOS qui les a particulièrement étudiées dès I95I (6I), et qui sont d'un grand intérêt théorique (du fait, entre autre, qu'elles risquent d'être méconnues). Elles se présentent sous l'aspect d'une coloration jaune des téguments, qui sont épaissis, pâteux. Les plis cutanés sont exagérés, et souvent ce n'est qu'aux aisselles qu'on observe un relâchement jaunâtre de la peau. Celle-ci est parfois hachurée, rappelant une lichenification, mais la consistance en est molle, pâteuse. On y observe parfois des papules ou des nodules durs, enchâssés dans le derme, et des ponts fibreux, pseudo-chéloïdes. Le prurit y est particulièrement intense.

DEUXIEME PARTIE

LA MASTOCYTOSE, MALADIE SYSTEMIQUE

C'est à TOURAINE que revient le mérite, dès I933 (240), d'avoir émis l'hypothèse que cette curieuse affection pouvait avoir une signification systèmique. Mais il faut attendre la description par ELLIS en I949 (90) de l'autopsie d'un jeune enfant montrant l'envahissement mastocytaire du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, pour que le concept de mastocytose (terme proposé par PRIOR et SESARY) gagne du terrain.

Du même coup, on en venait à considérer cette maladie comme une affection généralisée, habituellement bénigne, mais pouvant prendre par certains caractères un aspect malin. C'est ainsi que les mastocytomes, par leur caractère évolutif, leur dissémination, sont souvent considérés comme des tumeurs malignes.

Pratiquement, on peut considérer comme en rapport avec une atteinte systèmique mastocytaire :

- les signes généraux de la maladie
- les signes viscéraux
- l'atteinte osseuse

que nous étudierons dans cet ordre.

A - L E S S I G N E S G E N E R A U X.

En dehors de l'urticaire pigmentaire, symptome majeur de la maladie, la mastocytose présente un certain nombre de signes cliniques qui, par leur fréquence, leurs conditions d'apparition, leur importance diagnostique, en font un véritable syndrome mastocytaire.

Par ces signes, on peut distinguer :

I - des signes cutanés :

Ce sont des manifestations transitoires, qui viennent se superposer à l'urticaire pigmentaire habituel. Ces manifestations ne surviennent que dans certaines conditions de déclechement : il s'agit presque toujours de signes provoqués. On note ainsi :

- des accès d'urticaire vrai, qui précèdent souvent l'installation de l'urticaire pigmentaire et qui sont provoqués, soit par une absorption alimentaire, soit par une absorption médicamenteuse. Ces phénomènes d'allergie évoquent l'idée d'un "terrain" sur lequel nous reviendrons.
- des accès de prurit s'accompagnant de rubéfaction des éléments cutanés, généralement provoqués par le frottement (signe de DARIER).
- du dermographisme
- et surtout des accès d'érythème atteignant la partie supérieure du tronc, la face, et que l'on connait habituellement sous le nom de "flush". Ces épisodes sont très particuliers par leur survenue extrêmement rapide, fugace, souvent en période post-prandiale, s'accompagnant d'une sensation de cuisson de la face, de nausées, parfois de vomissements et de céphalées, avec une impression de malaise général

qu'objectivent de la tachycardie, et parfois une chute tensionnelle qui peut aboutir à un véritable tableau de choc. Ce tableau n'est pas sans rappeler les "orages vaso-moteurs" observés entre autre, dans les tumeurs carcinoïdes, dont le substratum biochimique est cependant tout autre.

2 - des signes digestifs:

Ce sont essentiellement :

- des douleurs abdominales sans caractères spécifique, s'accompagnant de nausées, de vomissements, de diarrhée . Des cas avec gastro-entérite grave, ou avec des lésions polypoïdes de la muqueuse gastrique ont été rapportés (262).
- plus fréquente est l'association à un ulcère peptique et, dans ce cas, la symptomatologie douloureuse gastrique prend un caractère plus spécifique, par son siège, par son rythme, par son évolutivité. Ces ulcères sont susceptibles de se perforer, mais ils donnent plus fréquemment des accidents hémorragiques à type d'hématémèses ou de melaena. Plus simplement ils entrainent anorexie, amaigrissement, sensation de fatigue, constipation.

3 - enfin, il faut signaler l'existence fréquente de fièvre au cours des poussées évolutives de la maladie.

B - L E S S I G N E S V I S C E R A U X.

Depuis l'observation de TOURAINE et surtout de ELLIS on s'est attaché à étudier l'association à l'urticaire pigmentaire de

signes viscéraux. On a pu ainsi grouper une série de constatations cliniques qui, par leur existence même, témoignent du caractère systèmique de la maladie.

I - La splénomégalie

Elle est extrêmement fréquente, puisque sur les 27 cas cités par MUTTER et TANNENBAUM (I73), elle est retrouvée 25 fois. Parfois peu évidente cliniquement, l'étude microscopique réalisée sur du matériel biopsique ou nécropsique confirme l'envahissement splénique par le tissu mastocytaire. Parfois au contraire elle est très importante, puisque dans l'observation de BERLIN (27) elle atteint l'ombilic, et que dans l'observation de BRODEUR (40), elle s'étend jusqu'à la crête iliaque, pouvant ainsi prêter à confusion avec une splénomégalie myéloïde. Il a d'ailleurs été signalé des formes spléniques pures dont la connaissance est précieuse sur le plan théorique, permettant d'envisager l'existence de formes isolées non cutanées.

2 - L'hépatomégalie

Elle est à peu près aussi fréquente que la splénomégalie. Sans caractères particuliers, parfois un peu sensible, elle est ferme, parfois volumineuse (20 cms dans une observation de DEGOS - à l'ombilic dans l'observation de REILLY) (I96).

3 - Adénopathies

Elles sont également très fréquemment associées à l'urticaire pigmentaire, et de nombreuses biopsies en ont été réalisées, prouvant de façon indiscutable la prolifération mastocytaire intraganglionnaire.

4 - Manifestations hématologiques

Nous avons regroupé ici l'ensemble de ces manifestations qui, entrant dans le cadre de l'atteinte du système réticulo-endothélial

et du système réticulo-histiocytaire en général, ne sauraient être dissociées des autres manifestations viscérales.

C'est ainsi qu'on observe :

- une anémie, très fréquente quoiqu'inconstante, en général modérée, aux alentours de 4 millions d'hématies/ mm^3, mais parfois sévère, s'accompagnant d'un effondrement du chiffre de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine. Parfois en rapport avec une hémorragie digestive, elle reste le plus souvent inexpliquée (le taux de prothrombine est normal, ainsi que le test de tolérance à l'héparine et le temps de Howell, sauf dans quelques rares observations). Il ne s'agit pas d'une anémie d'origine hémolytique puisque le chiffre de bilirubine et le taux de réticulocytes sont normaux et que le test de Coombs est négatif.

  Mais un fait mérite d'être noté : on remarque que les anémies les plus franches correspondent souvent aux splénomégolies les plus volumineuses (encore que ceci n'ait rien d'absolu) et surtout à

- une thrombocytopènie, souvent considérable, atteignant parfois un chiffre de 8 à I0.000 plaquettes par mm^3, et c'est sans aucun doute en évoquant un hypersplénisme que quelques auteurs ont fait subir à leurs patients une splénectomie.

  Toutefois, à l'inverse, d'autres auteurs ont observé une hyperplaquettose, atteignant I.578.000 plaquettes par mm^3 dans le cas de RIDER (200), qui s'accompagnait en outre d'une anémie à 3,6 millions d'hématies par mm^3, ce qui tend à prouver qu'à côté d'un syndrome d'hypersplénisme expliquant l'hypo-

plaquettose et l'anémie, il existe vraisemblablement d'autres mécanismes pathogéniques encore inconnus.

- La leucocytose est d'ailleurs beaucoup plus fréquente que la leucopènie. Elle est retrouvée dans I5 cas sur 29. Souvent très nette, elle prend dans quelques cas un aspect franchement leucémique. BALBI (I5) décrit une leucémie aiguë hémocytoblastique chez un enfant de 8 ans, dont le chiffre leucocytaire était de 47.000 G. B./mm^3 avec environ 90 % de blastes. Dans un cas de SAGHER (2I6), la leucocytose atteint 248.000 éléments par mm^3. HAVARD (II3) décrit également une leucose de type myélocytaire, avec cependant une discrète leucopènie. Toutefois, il est difficile d'établir un rapport formel entre ces formes leucémiques et la mastocytose. Un fait suggère pourtant cette relation : le taux anormalement élevé d'éosinophiles dans le sang circulant, chiffre qui atteint parfois 30 à 50 %. Il existe un lien certain entre l'éosinophilie sanguine et les mastocytes.

- le passage dans le sang de mastocytes vrais a été décrit, mais le fait est rare et la mastocytose sanguine est souvent peu importante. Elle semble avoir une signification péjorative en ce qui concerne le pronostic de la maladie.

- il n'en est pas de même de la mastocytose médullaire car, à la ponction du sternum ou de l'os iliaque, on constate, dans les 3/4 des cas environ, la présence à des taux variant de I à 90 % de cellules mastocytaires typiques. La mastocytose médullaire fait rarement défaut dans les formes qui s'accompagnent d'une atteinte osseuse.

5 - Les autres manifestations

sont beaucoup plus rares et leurs liens avec l'urticaire pigmentaire sont beaucoup plus discutables. Tels sont l'oedème périphérique, l'ascite, la rhinorrhée, la dyspnée.

Cependant, on a pu observer sur des pièces autopsiques une infiltration mastocytaire latente des reins, des poumons, du myocarde, du tractus digestif, de l'hypophyse, etc...

De ces différentes constatations, on peut donc retenir trois ordres de faits :

I. La possibilité d'observer une prolifération mastocytaire au niveau de différents viscères - foie, rate, ganglions. Les modifications cliniques de ces organes témoignent de l'extension anatomique.

2. La constatation autopsique de lésions histologiques latentes du vivant du malade est sans expression clinique.

3. Le développement très particulier au niveau de la moelle osseuse d'une métaplasie mastocytaire qui peut se manifester sous divers tableaux hématologiques:

- syndrome leucosique
- syndrome anémique
- leucocytose
- ou encore, anémie-plaquettopènie, problablement induite par un syndrome d'hypersplénisme surajouté.

Il est évident que beaucoup d'inconnues persistent sur le plan pathogénique et que l'explication de tous ces faits est encore bien incomplète.

C - LES LOCALISATIONS OSSEUSES.

Les localisations osseuses de la mastocytose font tout particulièrement l'objet de notre étude, et nous allons les envisager dans le chapître qui va suivre.

DEUXIEME CHAPITRE

LES LOCALISATIONS OSSEUSES

DE LA MASTOCYTOSE

DEUXIEME CHAPITRE

LES LOCALISATIONS OSSEUSES DE LA MASTOCYTOSE

Les localisations osseuses font tout particulièrement l'objet de notre étude.

Une des caractéristiques essentielles de ces foyers mastocytaires est leur disposition anatomopathologique. En effet, la prolifération mastocytaire n'affecte pas seulement la moelle osseuse, comme dans n'importe quelle métaplasie du système hématopoïétique, (myélome, réticulose), elle atteint également et probablement par l'intermédiaire du système vasculaire, tout le système haversien. Cet aspect histologique spécial explique probablement pour une part les aspects radiologiques.

En effet, à côté des ostéoporoses assez banales au cours d'une hémopathie extensive, on peut voir des images de condensation ou de densification localisées ou diffuses, ou des aspects mixtes qui sont tout à fait particuliers à la mastocytose osseuse.

Nous rappelerons d'abord dans une étude analytique les observations actuellement connues de mastocytose osseuse et nous en ferons la discussion.

Nous rapporterons ensuite une observation personnelle, dans laquelle l'ostéolyse paraît dominer, et qui est particulièrement significative, par son caractère extensif, de la gravité que peut revêtir la maladie.

PREMIERE PARTIE

ETUDE ANALYTIQUE

Les premières manifestations osseuses de la mastocytose ont été décrites par SAGHER, COHEN et SCHORR en I952.

Depuis, environ 50 cas de mastocytose avec atteinte osseuse ont été rapportés. Nous allons les reprendre individuellement en essayant de les replacer dans leur contexte clinique et en insistant particulièrement sur les observations les plus significatives.

Plusieurs de ces observations amènent des critiques que nous reprendrons plus loin, nous contentant ici d'exposer ces observations telles qu'elles ont été décrites par leurs auteurs.

OBSERVATION N° I SAGHER F., COHEN C., et SCHORR S. (I952)(2I4).

Il s'agit d'un homme de 53 ans chez lequel est apparue 4 ans plus tôt une éruption cutanée diffuse, non prurigineuse, succédant à de légers troubles gastriques. L'examen montre des éléments maculaires, brun rouge, de 3 à 5 mms de diamètre, qui prennent une coloration bleu-noir après injection de bleu de toluidine au I/I000° et au I/I0.000°, et qui sont interprétées comme des lésions d'urticaire pigmentaire.

On note en outre une légère hépatomégalie sensible, avec débord costal hépatique de 3 travers de doigt, et une achlorhydrie gastrique. Il n'a pas été fait de biopsie osseuse.

A la ponction sternale, aucun mastocyte n'a été retrouvé.

L'examen radiologique met en évidence une ostéoporose kystique généralisée des côtes, avec un épaississement de la trabéculation osseuse. Sur le crâne, on note un aspect piqueté de la structure osseuse et un

épaississement des tables. Les os du bassin, les vertèbres présentent une sclérose généralisée et modérée.

Au niveau du thorax, on retient l'accentuation des travées hilaires et une augmentation du volume cardiaque.

OBSERVATION N° 2.CLYMAN S. et REIN C. R. (I952) (53).

L'observation concerne une femme de 40 ans, avec urticaire pigmentaire depuis 5 ans et biopsie cutanée confirmative, moelle normale, sans mastocytose. Foie et rate normaux.

Pas de biopsie osseuse.

L'examen radiologique montre une zône irrégulièrement marbrée, de I,5 cm de diamètre, arrondie, au tiers supérieur de l'humérus gauche, rappelant l'image d'un infarctus osseux.

Petit dépôt calcique sur la grosse tubérosité de l'épaule droite.

Au tiers supérieur des deux fémurs, présence de dépôts calciques d'aspect marbré, semblables à celui décrit sur l'épaule gauche, rappelant également des petits infarctus osseux. Elargissement modéré de la cavité médullaire au tiers inférieur des deux fémurs.

Les côtes, les vertèbres et le bassin sont normaux.

OBSERVATION N° 3. CLYMAN S. et REIN C. R. (I952)(53).

Fillette de 3 ans, avec urticaire pigmentaire depuis l'âge de 3 mois. Aucune étude hématologique.

Biopsie osseuse non pratiquée.

Examen radiologique : les radiographies des os longs montraient l'existence d'ostéochondromes multiples héréditaires.

OBSERVATION N° 4. CALNAN C. D. (I953)(45).

Jeune femme de 24 ans avec urticaire pigmentaire typique évoluant depuis trois ans.

La biopsie cutanée montre une infiltration mastocytaire périvasculaire. Pas de biopsie osseuse.

Radiographie du crâne : image claire, annulaire, d'environ I cm de diamètre, sur les deux tables osseuses de la région pariéto-frontale gauche, à bords sclérosés, près de la ligne de suture.

OBSERVATION N° 5. CALNAN C. D. (I953)(45).

Femme de 52 ans, présentant depuis 5 ans un urticaire pigmentaire des membres et du tronc.

Biopsie osseuse non pratiquée.

Radiographie du crâne : petite image lacunaire mal limitée sur la partie droite du frontal, d'environ 5 mms de diamètre.

OBSERVATION N° 6. ASBOE-HANSEN G. (I953)(7).

Garçon de I3 ans, qui à l'âge de II ans avait présenté une infiltration pulmonaire suggérant une tuberculose, mais régressive spontanément, et qui avait en outre développé une mastocytose cutanée localisée à la base droite du cou.

Biopsie cutanée confirmative.

Pas de biopsie osseuse.

Radiographies osseuses : division en de nombreux petits fragments irréguliers des centres épiphysaires de la tête humérale gauche, des deux olécrânes et de la trochlée gauche. Pas d'autre anomalie osseuse.

OBSERVATION N° 7. DEGOS R., GRUPPER C. et PARMANTIER J. (I954)(I84).

Femme de 36 ans, présentant un urticaire pigmentaire depuis 6 ans.

Biopsie osseuse non pratiquée.

L'examen radiographique du squelette montre des images calcifiées, petites et mal limitées, des fémurs, et une petite géode sur le profil du crâne, image arrondie de quelques mms de diamètre, finement entourée d'une condensation modérée. Les auteurs insistent surtout sur une "plage calcifiée très dense, située le long du bord inférieur de l'extrémité carpienne du radius gauche. Rectangulaire, large de 8 mms, haute de 6 mms, à limites nettes, elle frappe par son siège juxta-cartilagineux, qui permet d'éliminer un"infarctus calcifié".

OBSERVATION N° 8. DEGOS R., GRUPPER C. et PARMANTIER J. (I954)(I84).

Fillette de 5 ans, dont l'urticaire pigmentaire date de l'âge de I8 mois, présentant

à l'examen radiographique, deux plages contiguës de décalcification à l'extrémité inférieure du fémur droit, au dessus de la moitié interne du cartilage de conjugaison, formant deux taches claires découpées à l'emporte pièce, à contours nets, mais de dessin irrégulier, séparées par une marge de I à 2 mms.

OBSERVATION N° 9. DEGOS R., GRUPPER C. et PARMANTIER J. (I954)(I84).

Jeune femme de 2I ans, présentant un urticaire pigmentaire et à l'examen radiologique des plages décalcifiées, à peine cerclées, de contours nets, à l'emporte pièce, sur la région fronto-pariétale droite, évoquant une décharge de chevrotine par leur groupement et leur diamètre.

OBSERVATION N° IO. BLUEFARB S. M. et SALK M. R. (I954)(34).

Homme de 30 ans, atteint d'urticaire pigmentaire. La ponction de moelle n'a pas permis de mettre en évidence des mastocytes.

Examen radiographique : ostéoporose kystique généralisée des côtes, avec trabéculation grossière et aspect pointillé plus prononçé au niveau des clavicules. Même aspect au niveau des vertèbres dorsales et lombaires. Ostéosclérose avec marbrures du bassin et de l'extrémité supérieure des fémurs.

OBSERVATION N° II. REILLY E., SHINTANI J. et GOODMAN J. (I955)(I96).

Homme de 34 ans présentant un urticaire pigmentaire depuis des années, avec phénomènes de gastro-entérite sévère et hépato-splénomégalie.

Les ponctions sternale et costale montrent des aggrégats de mastocytes.

Examen radiographique : ostéoporose avec épaississement pagétoïde de la trabéculation osseuse du crâne, du bassin, des côtes, des humérus. On note également des zônes évoquant des infarctus osseux au niveau du bassin et des deux humérus.

OBSERVATION N° I2. CORDERO A. (I955)(56).

Elle rapporte l'observation d'un homme d'âge non précisé et qui présentait un aspect ostéoporotique du crâne.

OBSERVATION N° I3. SHAIR H. M. et CASPER S. L. (I955)(cités par SAGHER et SCHORR).

Il s'agit d'un enfant de 5 mois I/2, dont les deux fûts radiaux ont une apparence anormale, manifestée par une irrégularité

des contours, avec une corticale qui se présente comme tantôt plus mince et tantôt plus épaissie que normalement.

OBSERVATION N° I4. KIERLAND R. R. (I956) (cité par SAGHER et SCHORR).

Homme de 48 ans, présentant une petite zône transparente suspecte au milieu de la malléole de la cheville droite.

OBSERVATION N° I5. KIERLAND R. R. (I956)(cité par SAGHER et SCHORR).

Femme de 47 ans chez laquelle on note une petite géode ovale au milieu du fémur droit.

OBSERVATION N° I6. SAGHER F., LIBAN E., UNGAR H. et SCHORR S.(I956)(2I6).

Femme de 55 ans, se plaignant d'une mastocytose cutanée depuis 5 ans, avec amaigrissement, élévation thermique prolongée et régressive, sans hépato-splénomégalie.

Examen radiographique (I953) :

- Côtes : sclérose trabéculaire sur toute la continuité de l'os, avec petites zônes de déminéralisation diffuses à travers cette trabéculation.

- Bassin et rachis : épaississement trabéculaire avec petites zônes de transparence réduite, sur les corps vertébraux, le bassin, la tête et le col du fémur droit et gauche.

- Crâne ; nombreux petits îlots de densité accrue, dispersés sur l'ensemble du crâne, modifiant ainsi la diploë. Les rebords des tables interne et externe sont distinctes.

- Extrémités : épaississement trabéculaire de la spongieuse des fûts des os longs, avec limite corticale normale. La partie distale des radius, les os des carpes, métacarpes et phalanges sont normaux.

Cette malade a été suivie. En I955, l'état général s'est

altéré, on note une polyadénopathie et l'installation d'une hépato-splénomégalie. La leucocytose atteint 43.400 leucocytes/mm^3, dont I6 % de cellules atypiques monocytaires, faisant porter le diagnostic de leucose monocytaire. Le décès survient finalement.

Radiologiquement (I955) :

- au niveau des côtes, la trabéculation s'est accrue, masquant les zônes ostéoporotiques précédemment notées ;
- importante sclérose du bassin et du rachis;
- sur la crâne, les îlots denses ont disparu, masqués par une densification scléreuse indifférenciée des tables et de la diploë.
- un processus de sclérose s'est étendu aux humérus, aux radius et cubitus, aux os du carpe qui montrent une trabéculation grossière.

Après autopsie, on note que la moelle osseuse est envahie de mastocytes.

OBSERVATION N° I7. EDELSTEIN A. J. (I956)(83).

Enfant de 6 semaines, d'origine slave, porteur d'un urticaire pigmentaire depuis sa naissance, sans autre anomalie clinique.

Radiographies : épaississement périosté des fémurs, des humérus et de l'exprémité proximale d'un radius, n'évoquant pas, par ses caractères, une hyperostose corticale infantile.

Les maxillaires, les côtes, les clavicules, le bassin et les vertèbres sont normaux.

OBSERVATION N° I8. DEUTSCH E., ELLEGAST H. et NOSKO L. (I956)(73).

Homme de 50 ans, présentant un urticaire pigmentaire et à l'examen radiographique, une lésion scléreuse irrégulièrement soulignée (énostose), de la taille d'une prune, dans le corps de la deuxième vertèbre lombaire, et une lésion scléreuse identique de l'aile iliaque

gauche, près de l'articulation sacro-iliaque.

Quelques zônes sclérosées bien circonscrites sur le bassin. La corticale des deux fémurs et des tibias est considérablement épaissie, avec réduction de l'espace médullaire à environ un tiers de son diamètre normal. Plusieurs îlots scléreux sont distribués sur la partie métaphysaire des fémurs.

OBSERVATION N° I9. STARK E., VAN BUSKIRK F. W. et DALY J. F. (I956)(228)

Il s'agit d'une femme de 54 ans, présentant une éruption mastocytaire depuis l'âge de I3 ans, et manifestant quelques douleurs thoraciques et du dos, avec un examen physique normal.

La biopsie cutanée établit le diagnostic de mastocytose.

L'examen radiologique montre une atteinte généralisée et symétrique du squelette. De nombreuses lésions extensives sont notées sur l'extrémité métaphysaire des os longs, dont les travées sont épaissies, et de nombre réduit, et les espaces intertrabéculaires élargis, donnant un aspect réticulé.

La plupart des os présentent le même aspect, sauf au niveau des fosses iliaques où l'on note une diminution de densité très importante.

Les travées des corps vertébraux paraissent plus compacts que normalement et leur bordure épaissie en augmente la densité.

Les côtes présentent de multiples petites zônes de rarefaction "à l'emporte pièce" similaires aux géodes myélomateuses ou métastatiques.

Le crâne, les mains et les pieds sont considérés comme normaux.

- Une biopsie costale est réalisée, qui montre la conservation de l'architecture osseuse et de la moelle. On remarque la présence de nombreux nodules réalisant des lésions granulomateuses, de

taille variable, couvrant tout ou partie du champ visible au faible grossissement. On note parfois la résorption des spicules osseux voisinant avec une bordure irrégulière, festonnée, sans ostéoclastes. Les cellules voisines sont tantôt des mastocytes typiques, tantôt des formes transitionnelles entre les cellules réticulaires et les mastocytes.

OBSERVATION N° 20. GULDEN K. et NIEBAUER G. (I956)(IIO)(cités par POPPEL).

Fillette de 2 ans qui présentait des modifications pathologiques visibles radiologiquement sur l'extrémité métaphysaire des os longs. Ces lésions ne sont pas décrites par l'auteur.

OBSERVATION N° 2I. ZAK F. G., COVEY J. A. et SNODGRASS J. J. (I957)(262)

Femme de 58 ans, se plaignant d'asthénie, de vomissements, de diarrhée et d'amaigrissement, et porteuse d'un urticaire pigmentaire apparu en I949. En I954, cette malade a subi une thyroïdectomie partielle pour adénome giganto-cellulaire, sans signes cliniques ni biologiques de thyréotoxicose.

L'examen physique montrait en outre une hépatomégalie avec débord de 5 travers de doigt sous le rebord costal et une rate juste palpable à bout de doigt.

Biologiquement, il faut retenir une calcémie et une phosphorémie normales, une rétention de la B. S. P. à I3 % et une achlorhydrie gastrique sous histamine.

A l'examen radiographique du squelette, tous les os, toutes les structures osseuses semblaient déminéralisées et d'aspect mité, évoquant divers diagnostics. Le rachis, le thorax, les os du bassin, étaient diffusément atteints par un processus combiné d'ostéolyse et d'ostéosclérose. On notait de nombreuses petites zônes de petite

taille, marbrées, claires, séparées par de minuscules zônes de densité accrue. L'aspect n'était pas celui d'une ostéoporose banale ; mais suggérait plutôt un cancer métastatique. Les fémurs, les os des ceintures, semblaient relativement respectés et le crâne était indemne.

La biopsie de crête iliaque montrait un nombre accru d'éosinophiles et la présence d'un certain nombre de cellules mastocytaires matures, fréquemment associées à des infiltrats de cellules mononuclées non granuleuses, remplaçant la moelle osseuse normale, et interprétées comme des cellules mastocytaires immatures ou post-matures.

OBSERVATION N° 22. MAC DONALD F. R. et PEIRCE C. B. (I957)(I53).

Homme de 5I ans présentant un aspect particulièrement déminéralisé des côtes, avec trabéculation osseuse grossière.

Même type de trabéculation osseuse avec déminéralisation associée au niveau des corps vertébraux dorsaux et lombaires. Légère perte de densité des os du bassin. Légère déminéralisation de la table interne du crâne, avec aspect en "verre dépoli" de la voûte.

L'aspiration médullaire au niveau du sternum montrait une augmentation frappante du nombre des mastocytes, dont quelques uns avaient un aspect moins mature que normalement.

OBSERVATION N° 23. BARKER L. P. (I957)(I8).

Homme de 58 ans , se plaignant d'asthénie, d'amaigraissement et porteur d'un urticaire pigmentaire depuis I0 ans, et présentant à l'examen clinique une hépatosplénomégalie, des adénopathies cervicales et axillaires, et une réticulation du parenchyme pulmonaire sur le cliché thoracique.

A noter l'hypercalcémie à I65 mg/L, l'élévation des phosphatases alcalines et de l'urée sanguine, qui avaient fait suspecter une sarcoïdose, ces signes régressent sous corticothérapie pour

récidiver à l'arrêt du traitement cortisonique.

Les radiographies du squelette montraient une décalcification des os du crâne et des omoplates, les os longs étant respectés.

OBSERVATION N° 24. REMY D. (I957)(I98).

Enfant dont l'âge et le sexe ne sont pas précisés, chez lequel la ponction sternale révélait une infiltration mastocytaire diffuse.

Les radiographies montraient une ostéosclérose généralisée affectant le rachis et les os du bassin - un épaississement de la corticale des os longs et une légère diminution de la taille des cavités médullaires. Pas de lésion visible au niveau du crâne.

OBSERVATION N° 25. RIDER T. L., STEIN A. A. et ABBUHL J. W. (I957)(200)

Il s'agit d'une fillette de 2 ans I/2, présentant un urticaire pigmentaire depuis la naissance, avec une anémie et hépatosplénomégalie, avec biopsie de peau et du foie confirmant l'envahissement mastocytaire. La moelle osseuse comporte environ 2 % de mastocytes.

Les radiographies du squelette montrent ici un épaississement irrégulier des os longs dont le contour normal est effacé.

L'os frontal présente un épaississement net et une augmentation de densité de l'espace diploïque.

OBSERVATION N° 26. EFRATI, KLAJMAN et SPITZ (I957)(84).

Femme de 52 ans, atteinte d'un urticaire pigmentaire sans pigmentation nette, d'une hépatosplénomégalie, et décédée dans un tableau de "leucémie à mastocytes", avec leucocytose à 62.000 éléments par mm^3, dont 22 à 76 % de mastocytes, pour la plupart immatures.

Dans la moelle sternale, la mastocytose atteignait I8 à 26 % des éléments figurés.

A l'examen radiologique, on notait de nombreux foyers d'ostéosclérose au niveau des vertèbres.

OBSERVATION N° 27. MASSELMAN C.K. et SCHOLDER-OEHICHEN C. (I957)(II2).

Enfant de 2 ans, de sexe non précisé, chez lequel la ponction sternale ne montrait pas de mastocytes.

Les radiographies montraient un aspect grossier des humérus et des fémurs (dysplasie diaphysaire avec défaut de trabéculation), avec épaississement et aspect scléreux des fûts. Lésion lytique de l'épiphyse distale du fémur droit. Pas de lésion au niveau du crâne.

OBSERVATION N° 28. RUKAVINA J.G., DICKISON G. et CURTISS A.C. (I957) (2I3).

Homme de 73 ans, qui s'était plaint en I952 d'une éruption prurigineuse généralisée, interprétée comme un urticaire pigmentaire, durant 6 semaines environ, et dont on retenait dans les antécédents des "rhumatismes", une prostatectomie pour adénome et un asthme avec sensibilité aux poussières et aux poils de chien.

Depuis I952, l'état général s'était amoindri, avec fatique, anorexie, amaigrissement, et le malade avait été admis dans un état cachectique le 5 février I952. L'examen montrait alors un urticaire pigmenté généralisé, des adénopathies sus-claviculaires et axillaires, fermes et fixées, une hépato-splénomégalie. En outre, on trouvait plusieurs petites masses fixées, fermes, sur l'arc postérieur de la troisième côte gauche, et le milieu de l'omoplate gauche, interprétées d'abord comme des tophi.

L'anémie était importante, à 2.500.000 hématies/mm^3, sans hyperleucocytose, mais avec 47 % de "cellules monocytaires atypiques"

semblant être des cellules du système réticulo-endothélial.

La ponction médullaire permettait de conclure à une leucose granulocytaire subleucémique, de type myélomonocytaire.

Les radiographies montraient des anomalies vertébrales avec suspicion de tassements vertébraux étagés sur plusieurs vertèbres dorsales, avec scoliose et rotation vertébrale.

Ultérieurement, l'état du malade fit suspecter une amylose primitive, diagnostic qui fut confirmé par l'épreuve au rouge Congo. Le décès survint en février 1953.

L'autopsie permit d'examiner le squelette et de conclure à l'existence de banales déformations arthrosiques de la colonne vertébrale et des articulations des extrémités.

La moelle des corps vertébraux était d'aspect brun rouge, avec des zônes jaunâtres disperséos, envahies de cellules de type myéloïde avec une grande quantité de mégacaryocytes.

La trabéculation était modifiée dans le sens de la fibrose.

- Au total, cette observation montre qu'en dépit d'une grande richesse symptomatologique, les constatations radiologiques et anatomiques peuvent rester minimes et d'ailleurs sujètes à caution étant donné l'âge du malade.

OBSERVATION N° 29. POPPEL M. H., GRUBER W. F., SILBER R., HOLDER A. K. et CHRISTMAN R. O. (1959)(188).

Il s'agissait d'un homme de 56 ans, qui présentait un urticaire pigmentaire chronique, et chez lequel

l'examen radiologique mettait en évidence :

- au niveau du crâne, une zône irrégulière, composée d'un mélange de lésions lytiques arrondies ou ovales, mesurant 3 à 5 mms de diamètre, et d'îlots informes et denses, situés sur le frontal et le

le pariétal.

- au niveau du rachis, des îlots de sclérose osseuse de 5 sur I5 mms de diamètre, sur le corps de la I2e vertèbre dorsale et de la 5e lombaire. Sur la première vertèbre lombaire, on notait un amas triangulaire d'îlots scléreux, irréguliers, mesurant I cm sur 2,5 cms de côté.

- sur le bassin, zône de sclérose osseuse de I,5 sur 2,5 cms de côté sur l'aileron sacré droit. Nombreux îlots scléreux dispersés sur l'aileron sacré gauche et l'aile iliaque gauche, mesurant 0,5 à I cm de diamètre.

OBSERVATION N° 30. POPPEL et coll. (I959)(I88).

Pas de description clinique de ce cas. Femme de 47 ans.

Radiologiquement : trois îlots de sclérose osseuse mesurant I x I,5cm 2 x 2 cms, et 2 x 3 cms à l'extrémité supérieure du tibia gauche. Etroit îlot scléreux de 0,5 cm de diamètre à l'extrémité supérieure du tibia droit.

OBSERVATION N° 3I. POPPEL et coll. (I959)(I88).

Homme de 45 ans, suivi depuis I94I pour des douleurs abdominales et des vomissements, rapportés à un ulcère duodénal, alors qu'il présentait un urticaire pigmentaire depuis l'âge de I9 ans, non évolutif, non prurigineux, avec seulement une rubéfaction à la chaleur et au frottement.

A l'examen, le foie et la rate dépassaient de 2 cms le rebord costal et on notait quelques adénopathies de la taille d'un pois dans le creux axillaire, de chaque côté.

On retient du bilan biologique pratiqué alors l'hypercalcémie à I20 mg/l, la phosphorémie basse à 29 mg/l, avec phosphatases alcalines à 2,7 U. Bodanski.

La biopsie cutanée confirmait le caractère mastocytaire de la maladie et la ponction sternale avait comme caractère le plus frappant la présence d'alignements de cellules à granulation intra ou extra-cellulaires, ayant les caractères tinctoriaux des mastocytes. On en comptait 2,75 %

L'examen radiologique du squelette révèlait alors :

- au niveau du crâne, de multiples lésions lytiques arrondies ou ovalaires, variant de quelques mms à I,5 cm, situées sur la diploë du frontal, du pariétal et de l'occipital, bien séparées de l'os normal par une marge non scléreuse. Les tables de la voûte (à l'opposé du myélome multiple ou des lésions métastatiques) étaient soit épargnées, soit légèrement érodées, mais jamais lésées à "l'emporte pièce". Des lésions lytiques identiques se voyaient également sur les maxillaires. Une zône rhomboïde mal définie de 4 x 4 cms de côté, dans la région pariéto-occipitale droite, était composée d'un mélange de lésions lytiques et denses, ces dernières étant confluentes, ou au contraire en îlots séparés. Une zône d'aspect identique, mais plus petite, se voyait également dans la région pariéto-occipitale gauche.

- au niveau du rachis, les corps vertébraux dans leur ensemble, avaient perdu leur densité normale. L'étendue des espaces clairs médullaires étaient arrangés en colonnes irrégulières, bordées par une trabéculation verticale dense et grossière. Les corps et les pédicules de plusieurs vertèbres dorsales montraient de petites lésions lytiques polymorphes, qui donnaient un aspect marbré à ces vertèbres. Des îlots de condensation osseuse, de 3 mms à 2,5 cms de diamètre étaient visibles sur les IOe et I2e vertèbre dorsales et la première vertèbre lombaire. Quelques images denses similaires, de 3 à 8 mms de diamètre, étaient présentes sur les corps de la 3e vertèbre lombaire.

- au niveau du bassin, les os avaient perdu leur densité normale. Les espaces médullaires, irréguliers, étaient inclus dans une spongieuse réticulée, grossière et dense. On notait de nombreux

petits îlots denses sur l'aileron sacré gauche, et une zône irrégulière, ovalaire et condensée, de 2,5 x I,5 cms sur l'os iliaque gauche.

Une des zônes condensées du corps de L_I a pu être suivie entre I949 et I957 ; mesurant 3 mms de diamètre, à peine visible, elle s'accroissait peu à peu pour atteindre 2 x 2 x 2,5 cms en I957.

OBSERVATION N° 32. JENSEN J.E. et LASSER E.C. (I958)(I30).

Femme de 68 ans, dont l'urticaire pigmentaire était apparu 9 ans auparavant, à la suite d'une pneumonie traitée par la Pénicilline.

Trois ans plus tard, on notait une hépato-splénomégalie franche et sur

les clichés du squelette, une ostéosclérose des vertèbres lombaires inférieures.

Après neuf ans d'évolution, les auteurs notaient sur ces mêmes clichés :

- un épaississement inhabituel de la structure trabéculaire de tous les os examinés, donnant une impression générale d'ostéosclérose diffuse, avec en particulier :

- au niveau du crâne, une oblitération de la structure diploïque de la voûte, avec perte de la distinction entre les tables interne et externe, augmentation de la densité architecturale diploïque de la base ;

- au niveau des mains, une structure trabéculaire étroitement serrée le long des métarcarpiens et des phalanges, inhabituelle à cet âge.

Une ponction médullaire obtenue par aspiration ne révèlait cependant pas de mastocytes.

La biopsie osseuse pratiquée au niveau de la crête iliaque révélait à l'examen microscopique une trabéculation cancelleuse, approximativement doublée d'épaisseur, avec une réduction de l'espace

médullaire. La recherche de mastocytes n'était pas rendue possible par suite de la décalcification prolongée.

OBSERVATION N° 33. BROGREN N., DUNNER H., HAMRIN B., LERNOW B. THEANDER G. et WALDENSTROM J. (I959)(4I).

Homme né en I902, qui a présenté une tuberculose pulmonaire à l'âge de 2I ans. Depuis I964, signes cutanés d'urticaire pigmentaire diffus avec cicatrices chéloïdes.

En I956 le bilan clinique est normal : ni hépato-splénomégalie ni adénopathie. Biologiquement, on note une éosinophilie sanguine à 9 % et une histaminurie élevée à I80 microgrammes/24h. (normale : 6 à 20 mmg/24 h.). Le dosage des 5 H. I. A. A. est normal.

Les radiographies du squelette montrent, au niveau de l'os iliaque droit, une ostéosclérose modérée voisinant l'articulation sacro-iliaque et s'étendant au corps de l'os, dont les bords sont mal définis, irréguliers, et dont la trabéculation est courte et épaissie, formant ici un réseau plus grossier que sur l'autre partie de la ceinture pelvienne.

En I957, cet aspect était inchangé. Le diagnostic d'ostéose iliaque condensante n'a pas été évoqué par les auteurs.

OBSERVATION N° 34. BROGREN N. et coll. (I959)(4I).

Cette observation concerne un homme né en I9I5, chez lequel le diagnostic d'urticaire pigmentaire est porté en I945, avec biopsie cutanée positive, et avec des lésions extensives à partir de cette date.

L'histaminurie est très élevée ; I80 à 390 microgrammes par 24 h. - 5 H. I. A. A. normales.
Les radiographies de I954 retiennent une ostéosclérose modérée de l'aile iliaque droite, avec densification en taches de taille diffé-

rente, à bords irréguliers et mal limités. La structure de l'aile iliaque gauche paraît également pathologique, mais sans certitude.

Trois ans après, les lésions ont le même aspect, mais la sclérose paraît plus étendue, avec de nouvelles opacités denses au voisinage des précédentes, sur l'aile iliaque droite.

Là encore, le diagnostic d'ostéose iliaque condensante pouvait se poser. Mais il semble qu'on puisse l'éliminer sur la dispersion des lésions qui n'ont pas ici le caractère juxta-articulaire habituel de l'ostéose iliaque.

OBSERVATION N° 35. BROGREN N. et coll. (1959)(41).

Il s'agit d'une femme née en 1930, présentant un urticaire pigmentaire apparu à 7 ans, non évolutif, sans hépato-splénomégalie, et qui avait présenté à plusieurs reprises des vomissements et une sensation de malaise grave succédant à la prise de salicylés. Un de ces malaises motive l'hospitalisation.

En effet, l'absorption de 0,25 g d'aspirine déclenche au bout de 20 minutes nausées, vomissements, paresthésies de tout le corps, et un "flush" rouge pâle de la face, s'étendant ensuite au cou, au thorax, aux membres supérieurs, pour se généraliser en 30 minutes environ, s'accompagnant alors d'oedème de la face et des bras, de tachycardie (150 pulsation/minute), d'une chute tensionnelle à 40 mm/Hg, d'une chute thermique à 36° C ; tandis que les vomissements persistent 14 heures, "l'attaque" cesse au bout de 3 h.

Au cours du test, le taux d'histaminurie passe de 10 microgrammes/heure, correspondant à une secrétion gastrique optimum (105 mEq/l). Le taux de 5 H. I. A. A. reste normal tout au long du test.

On doit ajouter que, pendant les 12 heures qui suivirent l'accès, la malade s'est plainte de céphalées, d'oppression thoracique,

d'une légère gêne respiratoire sans signes cliniques d'asthme.

Les radiographies de cette femme montraient une ostéosclérose diffuse du rachis dorso-lombaire, des os des membres inférieurs et du crâne. Les lésions ne sont pas décrites.

OBSERVATION N° 36. BROGREN N. et coll. (I959)(4I).

Femme née en I9I9, présentant au moment de l'examen un urticaire pigmentaire évoluant depuis 6 ans, prouvé histologiquement, sans signes viscéraux, sans anémie ni modification de la numération leucocytaire, mais avec toutefois une éosinophilie sanguine à II %. L'histaminurie est très élevée (2I5 et 255 microgrammes/24 h.). Le taux de 5 H. I. A. A. est normal.

Les radiographies du squelette montrent des anomalies structurales possibles, de très petites taches denses mal définies avec épaississement trabéculaire diffus sur les os du bassin.

OBSERVATION N° 37. BROGREN N. et coll. (I959)(4I).

Sujet masculin né en I895, au terrain vasculaire, présentant depuis deux ans des lésions cutanées à type de naevi pigmentés, de lipomes diffus, de taches légèrement surélevées, de coloration pâle à rouge noir, qui se révèlent être des lésions d'urticaire pigmentaire à la biopsie cutanée.

L'histaminurie est de 2I0 et 42 microgrammes par 24 h.

Les radiographies du crâne montrent un épaississement des tables du crâne, dont la distinction ne pouvait être faite qu'au niveau du frontal. Pas d'autre lésion osseuse.

OBSERVATION N° 38. HAVARD C. W. H. et SCOTT R. B. (I959)(II3).

Femme de 67 ans, chez laquelle est apparue I2 ans aupara-

vant une éruption cutanée diagnostiquée comme urticaire pigmentaire, et qui, depuis IO ans se plaignait de douleurs abdominales, de flatulence post-prandiale et de fatique la confinant au lit depuis I2 semaines au moment de son hospitalisation en I956.

L'examen physique montre un débord hépatique de 6 cms, et un débord splénique de 4 cms, sous les rebords costaux.

L'histaminurie est normale, ainsi que le taux de 5 H. I. A.A. . La ponction médullaire ne révèle pas de mastocytes, mais on y trouve 9,5 % d'éosinophiles.

L'examen radiographique du squelette montre :

- au niveau des côtes : augmentation diffuse de la densité sans accentuation de la structure trabéculaire.

- au niveau du rachis : augmentation diffuse de la densité osseuse des vertèbres dorsales et lombaires. Autour des vertèbres dorsales inférieures, on distinguait l'ombre densifiée du tissu mou adjacent.

- sur le bassin : nombreuses zônes de densité accrue tendant à la coalescence et donnant l'impression d'une atteinte généralisée.

- au niveau des fémurs : aspect oblitéré des cavités médullaires par augmentation homogène de leur structure cellulaire. Epaississement des corticales dont la bordure est effacée par l'augmentation de densité de la cavité médullaire. Au milieu des diaphyses, l'épaississement des fûts atteignait 2,5 à 4 cms. Aux extrémités l'aspect était dense et marbré.

- sur les tibias et les humérus, amincissement des corticales, qui avaient même disparu aux extrémités distales. Aspect en "verre dépoli" des os, avec cependant un aspect plus dense à l'extrémité supérieure des humérus.

- au niveau des radius et cubitus, l'ostéoporose diffuse

résultait de la même perte de détails de la trabéculation. Des bandes de condensation transversale donnaient l'aspect de pseudo-fractures.

Deux biopsies osseuses ont été réalisées, qui seront décrites au chapître de l'histologie. Elles montraient, en résumé, l'accumulation de mastocytes, pour la plupart immatures, et l'abondante formation de tissu fibreux.

OBSERVATION N° 39. LEES M. H. et STROUD C. E. (1959)(144).

Fillette de 8 ans I/2, porteuse d'un urticaire pigmentaire depuis l'âge de I semaine. A 2 ans, épisode fébrile avec perte de l'usage des deux jambes et partiellement l'usage du bras droit pendant 8 semaines. La récupération est incomplète au niveau de la jambe droite, et il persiste une légère boiterie.

A 8 ans environ, apparition d'une parésie importante de la jambe droite, puis de la jambe gauche, et enfin de troubles mictionnels, avec paresthésies dans les deux membres inférieurs.

L'examen neurologique montrait alors une paraplégie de type spastique, asymétrique, avec atteinte également des cornes postérieures et du spino-thalamus, sans autre atteinte neurologique.

Les radiographies du squelette devaient montrer l'existence d'une cyphose médio-dorsale, avec tassement des corps D7 et D8 et pincement des espaces discaux adjacents.

La partie antérieure de ces deux corps vertébraux était atteinte par un processus ostéolytique, similaire en apparence à la maladie de SCHEUERMANN : l'aspect radiologique était en effet tout à fait semblable à ce que l'on observe dans la dystrophie rachidienne de croissance. Pas d'autre atteinte squelettique.

Un intervention libératrice de racines fut pratiquée, et permit d'extraire un kyste rachidien contenant du tissu collagène et des fibroblastes, mais pas de mastocytes, et qui s'étendait dans

l'espace arachnoïdien entre D7 et DII, communiquant avec l'espace sous-arachnoïdien. La guérison fut obtenue après deux interventions suivies de radiothérapie sur la colonne dorsale.

OBSERVATION N° 40. LEES M. H. et STROUD C. E. (I959)(I44).

Fillette de IO ans, qui avait développé un urticaire pigmentaire à l'âge de 5 mois. A _ ans, elle se plaint de douleurs abdominales vaguement post-prandiales.

Moelle osseuse normale.

Examen radiologique : pas de cyphose ni de déformation vertébrale, mais les radiographies du squelette montraient un aspect de maladie de SCHEUERMANN s'étendant sur D7, D8 et D9.

Cette observation est éminemment discutable.

OBSERVATION N° 4I. LEES M. H. et STROUD C. E. (I959)(I44).

Fillette de 3 ans, présentant un urticaire pigmentaire depuis l'âge de quelques semaines, et chez laquelle le débord hépatique est de 5 cms, et le débord splénique de 3 cms, au moment de l'examen.

L'examen radiographique du squelette montre une ostéoporose diffuse.

Aucune biopsie n'est réalisée.

OBSERVATION N° 42. LEES M. H. et STROUD C. E. (I959)(I44).

Garçon de II ans, qui avait un urticaire pigmentaire depuis l'âge de 3 mois. L'examen physique est normal.

Les radiographies des genoux montrent cependant une tubulation accrue de l'extrémité des fémurs, avec de petites exostoses au milieu des fûts fémoraux.

OBSERVATION N° 43. LEES M. H. et STROUD C. E. (I959)(I44).

Fillette de 2 ans, chez laquelle s'est développé un urticaire pigmentaire à l'âge de 3 mois. Hospitalisée pour maladie coeliaque.

L'examen du squelette montre une décalcification osseuse généralisée qui, fait remarquable, régresse après traitement de la maladie coeliaque par un régime déglutinisé.

Il s'agissait ici selon toute vraisemblance d'une déminéralisation par stéatorrhée.

OBSERVATION N° 44. LERNER M. R. et LERNER A. B. (I960)(I4).

Jeune femme de 29 ans, hospitalisée une première fois en décembre I955 pour des douleurs lombaires succèdant à une chute.

Les radiographies du bassin montraient alors un aspect granuleux dû à de minuscules zônes de condensation osseuse séparées par des zônes pseudo-kystiques sur les ailes iliaques et les branches ischio-pubiennes.

Au niveau du crâne, on notait une hyperostose frontale interne.

Le reste de l'examen radiographique était normal, exception faite de calcifications visibles dans les parties molles de la hanche droite et de l'épaule droite.

Après une troisième grossesse, la malade se plaint encore de douleurs lombaires et elle est de nouveau hospitalisée en I957.

Les radiographies du crâne, du thorax et des mains sont alors normales.

Cependant, une éruption cutanée ayant été observée chez cette malade depuis l'âge de 5 ans, le diagnostic d'urticaire pig-

mentaire est porté en I958. Il est alors facile de conclure à l'existence d'une atteinte osseuse au cours d'une mastocytose.

Une biopsie osseuse est réalisée à partir de la crête iliaque : celle-ci montre des foyers miliaires diffus composés de cellules éosinophiles, avec un grand nombre de mastocytes dispersés dans la moelle.

Un autre élément est ici à noter : la malade se plaignait de troubles auditifs. L'examen ORL montra qu'il s'agissait d'une otosclérose bilatérale, et les radiographies des sinus révélèrent une oblitération complète de l'espace aérien de l'antre maxillaire droit, que l'on pensa dû à un épaississement mucopériosté. Mais les auteurs croient, plutôt, qu'il s'agit en réalité d'un envahissement du labyrinthe par les cellules mastocytaires.

OBSERVATION N° 45. HASEGAWA J. et BLUEFARB A. M. (I960)(III).

Il s'agit d'un homme de 58 ans, chez lequel l'urticaire pigmentaire est apparu à l'âge de I8 ans. A partir de 46 ans s'installe un état fébrile intermittent, avec dyspnée et toux, expectoration et douleurs thoraciques.

Le bilan biologique est entièrement négatif.

L'examen physique montre une insuffisance respiratoire manifeste, qui semble cliniquement de type obstructif, avec tirage, tachycardie. Le foie déborde de I cm et la rate est palpable.

Les radiographies montrent :

- Au niveau du thorax, une simple accentuation hilaire et broncho-vasculaire. Par contre, la texture osseuse du thorax et de l'épaule droite est très anormale, évoquant des lésions métastatiques.

- les clichés des humérus et des fémurs montrent un aspect marbré et en "verre dépoli" des humérus, des régions inter-trochantériennes et des et des extrémités des fûts fémoraux.

- au niveau du bassin et des vertèbres se voient des lésions condensées de même type.

- au niveau des mains, on note une déminéralisation modérée sans lésions "métastatiques".

- le crâne est d'aspect normal.

La ponction sternale montre de rares groupements de cellules, entièrement composés de mastocytes, et la biopsie osseuse réalisée au niveau du fémur droit ne permet de retrouver des mastocytes que de façon occasionnelle.

OBSERVATION N° 46. HASEGAWA J. et BLUEFARD A. M. (I960)(III).

Homme de 35 ans, qui présente un urticaire pigmentaire depuis I5 ans et un alcoolisme certain, modifiant le bilan hépatique et en particulier les tests de coagulation sanguine.

Les radiographies du squelette montrent :

- thorax normal
- déminéralisation des fémurs, des humérus, et aspect légèrement cunéiforme de la première vertèbre lombaire.

Ces deux sujets ont été traités sans succès par la Colchicine. A noter par ailleurs qu'ils avaient tous deux un taux normal de 5 H. I. A. A.

OBSERVATION N° 47. BENDEL W. J. et RACE G. J. (I963)(23).

Fillette de 5 ans, dont l'urticaire pigmentaire est apparu à la naissance. Environ 5 mois avant son admission en I960, elle avait commencé à souffrir au niveau du tiers supérieur du tibia droit.

La douleur était devenue progressivement plus intense, entraînant une boiterie, tandis qu'apparaîssent une tuméfaction à la jonction I/3 moyen -I/3 supérieur du tibia.

Les radiographies montraient un épaississement cortical à la partie moyenne et antérieure de l'os ; la plus grande partie de cet épaississement était sur le versant médullaire du cortex, mais une partie moins importante s'était développée dans la région sous-périostée. Une ligne de densité moindre traversant la zône dense pouvait être interprétée comme un trait de fracture.

Une excision en bloc ramenait un fragment de 0,22 x 0,I7 cm où les 3/4 du segment tubulaire étaient recouverts pas l'os cortical. La surface remaniée montrait des granulations, des découpures rouges, des excroissances papillaires molles et friables.

L'examen microscopique montrait un épaississement du cortex avec une augmentation de la densité osseuse, une fibrose considérable de la médullaire, et une néoformation osseuse minime. L'aggrégation dense des cellules médullaires se révélait constituée de très nombreux mastocytes, dont les caractères tinctoriaux ne pouvaient prêter à confusion.

La guérison fut obtenue après plusieurs mois d'immobilisation plâtrée.

OBSERVATION N° 48. MUTTER R.D., TANNENBAUM M. et UTTMANN J. E.(I963) (I73).

Il s'agit d'un homme de 58 ans, chez lequel on fait l'ablation en I96I d'une tache pigmentée de la partie postérieure de l'épaule droite, pour laquelle l'histologiste répond qu'il s'agit d'un mélanome malin à mélanocytes. Une radiothérapie complémentaire est pratiquée.

Six mois après, gonflement ganglionnaire axillaire gauche qui est biopsié : on y trouve des cellules ressemblant à des mélanocytes.

Un an après l'intervention, apparition de douleurs costales, puis après un intervalle de deux semaines, d'une tuméfaction de la

cuisse gauche, avec fièvre, malaise, altération de l'état général.

Entre temps sont apparues des lésions cutanées papuleuses et pigmentées sur le tronc et les extrémités, constituées d'amas de mastocytes à l'examen histologique.

Le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigt et la ponction biopsie hépatique confirme l'infiltration mastocytaire des sinusoïdes hépatiques.

La moelle osseuse comporte de nombreuses cellules mastocytaires de 40 mu de diamètre, avec un à deux nucléoles et la présence de granulations libres. A noter la présence dans le sang circulant de IO % d'éosinophiles.

Dans les urines, absence de mélanine. Les 5 H. I. A. A. sont à un taux normal. On y note la présence d'un sulfate d'héparine sans activité anticoagulante.

La biopsie ganglionnaire est reprise, et le diagnostic d'infiltration histiocytaire diffuse est finalement retenu, après exclusion du diagnostic de mélanome malin (pigmentation mélanique non retrouvée à la coloration de Fontana, et métachromasie typique au bleu de toluidine).

Les radiographies du squelette montrent une légère déminéralisation du bassin et de la partie supérieure des fémurs, avec légère diminution de la trabéculation. Une zone de condensation est visible à la partie inférieure du fémur droit qui à l'aspect typique d'un infarctus osseux. On note enfin un petit îlot scléreux à la partie centrale du corps de la première vertèbre lombaire et une ostéoporose modérée des autres vertèbres.

Une nouvelle hospitalisation est nécessaire un an après, devant l'importance des douleurs costales. A ce moment, on remarque la présence de mastocytes dans le sang circulant. Il apparaît des troubles digestifs, de la dyspnée.

Au niveau des côtes, on note des zônes de transparence.

Finalement, le décès survient dans un tableau d'hémorragie digestive foudroyante, précédée de saignements digestifs avec augmentation du volume de la rate.

L'autopsie permet de remarquer :

- l'hypertrophie hépato-splénique, avec rate accessoire dans la queue du pancréas.

- une ulcération cardiale sans doute responsable de l'hémorragie

- l'ostéoporose vertébrale avec tassement de D II et D I2.

- une obstruction artérielle iliaque gauche et coronaire gauche par des amas éosinophiliques.

Les zônes de tassement vertébral sont constituées par un tissu fibreux contenant des fibroblastes et des mastocytes.

Les auteurs pensent qu'ici le diagnostic initial érroné vient :

- d'une part de l'absence de signes cutanés caractèristiques

- d'autre part, de la difficulté de remarquer la présence de granulations cytoplasmiques par la coloration à l'hématoxyline éosine, dans des cellules mastocytaires qui comportent effectivement une surcharge en mélanine.

OBSERVATION N° 49. SCHORR S., LOEWENTHAL M., BERLIN Ch., RABINOWITZ M. et EFRATI P. (I964)(22I).

Homme de 46 ans, chez lequel un urticaire pigmentaire localisé au sein gauche et à la région épigastrique est apparu I2 ans auparavant, au cours du service militaire, et qui s'est étendu progressivement. Il est hospitalisé une première fois en I958 pour des douleurs épigastriques, mais l'examen radiologique de l'estomac ne montre rien d'anormal.

Par contre, les radiographies du squelette révélaient une sclérose trabéculaire diffuse des vertèbres cervicales, dorsales et lombaires, et des extrémités. Le bassin montrait une sclérose généralisée plus ou moins importante, d'aspect réticulé.

Le crâne, les côtes, les mains et les pieds étaient normaux.

Le bilan biologique était alors normal.

- En 1961, nouvelle hospitalisation : l'asthénie est intense, avec impuissance sexuelle, somnolence. A l'examen, le foie déborde de 5 cms, mais il n'y a ni splénomégalie ni adénopathie.

Le bilan biologique est peu modifié, mais on note ;

- une albuminurie de 3 g/l
- une hyper-alpha 2 globulinémie à 13,9 %

L'examen radiographique du squelette révèle une sévère sclérose des os pelviens, de la colonne dorsale et lombaire, dont les travées sont épaissies et scléreuses, mettant donc en évidence un aspect évolutif vers la condensation osseuse.

Une ostéosclérose importante atteignait également les fûts fémoraux, ainsi que les têtes et les cols des fémurs. Les côtes, les mains et les pieds ont toujours un aspect radiologique normal.

La biopsie de la crête iliaque gauche montre un épaississement des travées osseuses avec fibrose médullaire et réduction de l'activité ostéoblastique. Les espaces médullaires contenaient un petit nombre de mastocytes, difficilement mis en évidence après la décalcification prolongée.

Entre temps étaient apparus de petits nodules sous cutanés à la face antéro-interne des cuisses, et l'un de ces éléments, biopsié révélait un tissu d'apparence grossière, comportant des vaisseaux sanguins dont la lumière était complètement obstruée par l'épaississement de l'intima et mural, infiltré de lymphocytes, de leucocytes, de cellules plasmocytaires et d'une faible quantité de mastocytes, qui

entouraient également la paroi externe des vaisseaux.

Le diagnostic retenu fut celui de panartérite oblitérante, avec myélofibrosclérose d'origine mastocytaire.

OBSERVATION N° 50. BISMUTH V., BERNARD J., BOURDON R., BARD M. et CHOQUET C. (I964)(3I).

Chez un homme né en I903, se plaignant d'atteinte de l'état général vers I959, avec accélération de la vitesse de sédimentation, le diagnostic de tuberculose est porté, malgré la négativité des bacilloscopies. Cependant la découverte d'une anémie importante, avec leucopénie, d'une importante hépatomégalie sans splénomégalie, d'une polyadénopathie inguinale et axillaire, et enfin d'une moelle pauvre à la ponction sternale, amène le sujet dans le service du Professeur Jean BERNARD en juin I96I ;

L'examen révèle alors l'existence d'une éruption cutanée évoluant depuis 2 ans, par petites poussées, et qui est de toute évidence un urticaire pigmentaire.

L'examen radiologique montre une condensation très dense et diffuse :

a - Rachis et bassin : condensation osseuse très marquée. L'opacité osseuse est très importante et fait disparaître toute image de trame ; on peut ici parler de "tonalité ivoire".

b - Membres inférieurs : l'aspect des têtes fémorales est du même type. Les régions épiphysaires sont condensées, sans aucune visibilité de structure osseuse. Les épiphyses inférieures des tibias sont par contre moins denses que les supérieures. Sur les diaphyses, la structure osseuse est encore visible. On note à ce niveau un épaississement extrêmement marqué du cortex, avec diminution du canal médullaire : en particulier, la cavité médullaire du tibia n'est pratiquement plus visible. L'espace interosseux est réduit du fait d'appositions osseuses sur le tibia. Sur le péroné, moins condensé, les

travées sont épaissies, aspect qui se retrouve sur l'avant-pied et sur le tarse.

c - Membres supérieurs : condensation des épiphyses supérieures des deux humérus et des cubitus, avec comblement médullaire presque total sur les diaphyses humérales, radiales et cubitales, épaississement de la trame osseuse du tiers inférieur des radius et des cubitus, et du carpe.

d - Crâne : condensation homogène d'intensité ivoire, prédominant nettement sur la base, en particulier dans les régions pétro-mastoïdiennes et occipitales. La voûte n'est cependant pas très épaissie.

e - Thorax : parenchyme normal et condensation diffuse, égale et homogène de tout le gril costal ; la structure osseuse qui reste visible sur les arcs antérieurs est faite d'une trame épaissie. Enfin les clavicules sont également condensées. A part cette augmentation de la densité, tous les segments osseux examinés ne sont pas modifiés dans leur morphologie.

- Biopsie osseuse : os spongieux à réseau très dense de travées épaissies, avec lignes d'appositions osseuses très accentuées. Parfois les ostéoblastes sont presque vides et prennent l'aspect d'os mort. Les espaces médullaires sont réduits. On y voit de nombreuses cellules du réticulum rangées radialement autour des vaisseaux.

Un essai de traitement par la corticothérapie amène une certaine amélioration clinique et biologique, mais les adénopathies persistent, et l'état osseux reste bien entendu inchangé.

DISCUSSION.

Cette longue énumération, encore qu'incomplète, permet de constater que très peu d'observations s'accompagnent d'une preuve histologique, et nous reprendrons d'ailleurs les descriptions anatomo-pathologiques au chapître qui leur est réservé.

Il reste donc un nombre important de cas qui amènent certaines critiques et, pour quelques uns, nous ne pouvons qu'accepter avec beaucoup de prudence l'observation en cause.

Nous avons ainsi été amenés à discuter plusieurs cas où la coïncidence lésionnelle est problablement seule en cause :

Observation n° 4 : les images de raréfaction osseuse sont extrêmement fréquentes au niveau du crâne et l'on sait qu'elles n'ont pas une signifiation pathologique précise quand elles sont ainsi isolées.

Observation n° 5 : la même remarque s'impose pour cette observation.

Observation n° 6 : cette observation est intéressante à de nombreux points de vue :

. tout d'abord, elle fait état d'une éruption cutanée localisée ;

. ensuite, elle décrit une atteinte pulmonaire régressive spontanément, dont la nature mastocytaire est très probable ;

. cependant, l'atteinte osseuse est discutable. L'auteur décrit un aspect fragmenté d'une épiphyse qui évoque plutôt une autre affection, et en particulier le myxoedème.

L'interprétation de ce type d'image, qui n'a jamais été décrite par ailleurs, doit être prudente et ne saurait être attribuée à une lésion mastocytaire sans autre preuve.

Observation n° 8 : les images claires visibles à l'extrémité

inférieure d'un fémur peuvent prêter à confusion avec un fibrome non ostéogénique. Néanmoins, plusieurs cas de ce type ayant été décrits, nous n'avons pas éliminé cet aspect possible de mastocytose osseuse ; même remarque pour les observations I4 et I5.

- par contre, dans d'autres cas, la confusion est certaine avec d'autres maladies :

Observation n° 3 : l'existence d'ostéochondromes multiples héréditaires ne permet en rien de les attribuer à une mastocytose osseuse, et outre qu'on ne voit pas le rapport pouvant exister entre les deux maladies, cette association n'a par la suite jamais été décrite.

Observation n° 40 : la relation entre la mastocytose et la maladie de Scheuermann n'est pas évidente et il est à noter que la ponction de moelle ne montre pas de mastocytes, à l'encontre de la plupart des autres observations de mastocytose osseuse.

Observation n° 43 : elle fait état, sans contestation possible, d'une déminéralisation osseuse en rapport avec une maladie coeliaque, comme le montrerait sans doute l'étude de l'élimination fécale du calcium.

Cette nécessaire mise au point faite, il reste cependant 42 observations dans lesquelles la relation entre l'atteinte osseuse et la mastocytose paraît évidente. A ces observations, nous ajoutons une observation personnelle particulièrement évocatrice de mastocytose osseuse.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATION PERSONNELLE.

Mr. Jacques C. est un homme de 42 ans, né en I925, boulanger de son état, et qui a constaté il y a I2 ans environ, l'apparition au niveau des épaules de lésions cutanées, faites de macules brunâtres, plus ou moins foncées, de 3 à 5 mms de diamètre, arrondies ou ovalaires, s'étendant progressivement, sans notion de poussée évolutive, à l'ensemble du tronc, aux membres supérieurs et inférieurs, atteignant les paumes et plantes et le cuir chevelu, respectant la face.

Ces lésions sont planes, non prurigineuses et non desquamatives, mais le port de sacs sur les épaules et l'exposition à la chaleur provoquent une rubéfaction et une sensation de cuisson des éléments exposés ou irrités.

Trois ans après l'apparition de ces éléments, le malade présente une éruption urticarienne généralisée et prurigineuse, déclenchée par l'absorption de moules.

Cependant l'état général reste excellent jusqu'en I965.

Le I2 avril I965, en soulevant un sac de farine, Mr C. ressent une violente douleur dorso-lombaire, avec sensation de "déclic" dorsal, qui entraîne l'immobilisation dans une attitude fléchie du tronc.

Il n'y a pas, à ce moment, d'irradiation douloureuse dans les membres inférieurs, ni de dérobement des jambes. D'ailleurs la douleur s'estompe au repos, mais reste vive aux changements de position.

Au bout de deux mois de repos, il n'y a pas d'amélioration, et le malade est alors adressé au Professeur DESHAYES, avec le diagnostic de lombalgie chronique. D'emblée, l'attention est attirée par cette éruption cutanée chronique, qui paraît bien être une mastocytose et la relation avec cette lombalgie est évoquée, par l'intermédiaire d'une lésion vertébrale mastocytaire. Le malade est donc hospitalisé le I2 juin I965 dans le service de Clinique Médicale du Professeur GEFFROY, à l'Hôpital Charles Nicolle de Rouen.

PREMIERE HOSPITALISATION.

A l'examen initial, on remarque la dissémination sur l'ensemble de la peau, et principalement sur les épaules, de macules de teinte brune, non prurigineuse, mais donnant au frottement une rubéfaction locale sans oedème important, évoquant en effet une mastocytose cutanée. L'état général est bon ; le poids de 60,200 kgs.

Pas de toux, pas d'expectoration, pas de dyspnée chez ce petit fumeur. L'auscultation pulmonaire est normale.

L'abdomen n'est pas douloureux ; on ne retrouve ni hépatomégalie ni splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont normales.

La tension artérielle est de I30/70 mms/ Hg ;
Le rythme cardiaque est de 72 pulsations/mn.
Les artères périphériques battent normalement.

Cependant on retient la rigidité rachidienne, avec contracture des masses lombo-sacrées. Les mouvements sont difficiles et les genoux sont légèrment fléchis à la station debout. On note encore une scoliose modérée avec effacement de la lordose normale. La mobilisation du rachis entraîne de vives douleurs, sans irradiations en ceinture et sans sciatalgies. La pression des apophyses épineuses et leur percussion ne réveillent qu'une douleur modérée et locale depuis la région dorsale jusqu'à la région sacrée. La pression des articulations sacro-iliaques est légèrement douloureuse. Il n'y a pas de

signe de Lasègue, mais aux membres inférieurs les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et légèrement diffusés. Pas de signe de Babinski - sensibilité et force musculaire sont normales. Pas de signe de Chvostek.

Au cours du séjour un épisode fébrile d'allure virale amène à pratiquer une pénicillothérapie de couverture. Celle-ci entraîne une éruption urticarienne généralisée et prurigineuse qui cède à l'arrêt du traitement.

Les examens complémentaires montrent à ce moment :

I - Bilan hématologique :

- Hémogramme :
  - hématies : 4 750 000 / mm^3
  - hémoglobine : 90 % - valeur globulaire : 0,94
  - hématocrite : 46 %
  - leucocytes : 6 500 / mm^3 dont
    - polynucléaires neutrophiles : 65 %
    - polynucléaires éosinophiles : 7 %
    - polynucléaires basophiles : 0 %
    - lymphocytes : 23 %
    - monocytes : 5 %
- Plaquettes : 280 000 / mm^3
- Etude sérologique pour la recherche de la syphilis négative (Kölmer-VDRL - Kline).
- Glycémie : 0,93 g / l (normale par la méthode de Hoffmann : 0,70g/l)
- Courbe de galactosurie provoquée normale.
- Protides totaux : 85 g / l, dont 45 g / l de sérines.
  La répartition électrophorétique s'établit ainsi :
  - albumines : 43,5 %

- globulines :
  - alpha I : 2,8 %
  - alpha 2 : 8,3 %
  - béta : I7,3 %
  - gamma : 28,I %

- Médullogramme : moelle riche - légère diminution de la série granulocytaire, portant surout sur les polynucléaires. Augmentation du nombre de normoblastes polychromatophiles et acidophiles. Très nombreux mégacaryocytes, à tout stades. Les éléments du système réticulo-endothélial sont normaux.

On y trouve environ 4 % de mastocytes.

- Vitesse de sédimentation globulaire :
  - Ière heure : I5 mms
  - 2ème heure : 35 mms

2 - Bilan de la coagulation sanguine :

- Temps de saignement : 2'30
- Temps de coagulation : 9'
- Angiostérométrie : absence de pétéchies à 250 mms / Hg
- Fibrinogène : 3,48 g / l
- Complexe prothrombinique :

	malade	témoin
. Prothrombine vraie	I4"	I3"I/2
. Proconvertine	20"I/2	20"
. Proaccélérine	29"	24"
. Temps de Quick	I2"I/2	I2"

Taux de prothrombine voisin de I00 %

- Consommation de prothrombine normale (supérieure à 50")
- Thromboélastogramme : valeurs strictement normales par rapport à la courbe témoin.

3 - Bilan rénal :

- Urée sanguine : 0,46 - 0,35 - 0,22 g / 1.
- Concentration uréique urinaire : I4,50 - I5 g / 1.
- Coefficient de Van Slyke : 53,5 - I09 %
- Elimination de la PSP : 68 % après 70 minutes
- Débit d'hématies et de leucocytes par minute : normal
- Clearance au mannitol : I57 cc / minute (normal : I00 à I40 cc)
- Clearance au PAH : 750 cc / minute (normal : 400 à 600 cc / mn)

4 - Bilan calcique :

- Calcémie : 96 mg / 1
- Calciurie : I76 - I65 mg / 24 h.
- Phosphorémie : 36 mg / 1
- Phosphorurie (exprimée en P_2O_5) : 2,75 g / 24 h.
- Phosphatases alcalines : 2,40 u. PNP (nle : I à 3 u. PNP)
- Phosphatases acides totales : 3,80 u. KA (nle : I à 5 u. KA)
- Phosphatases tartrales labiles : 0,7 u. KA (nle : 0,I à 0,7 u.)
- Epreuve d'hypercalciurie : après injection de I76 mgs de calcium, l'élimination urinaire est majorée de 45 %.

5 - Courbe de sérotoninémie normale.

- Elimination des 5 H. I. A. A. : 2,5 mg / 24 h.

- Bilan radiologique :

- Thorax : l'image d'ensemble est celle d'un cyphotique, avec tassement vertical de l'ensemble du thorax et pincement des espaces intercostaux.Les côtes et les clavicules sont normales.

Le coeur est globuleux, avec un débord droit et gauche plus accuentué que normalement.

Les deux bases sont marquées d'opacités micronodulaires et il existe un important foyer congestif de la base gauche. Les culs-de-sac sont normaux, mais le hile droit est très hypertrophié. Il est à

noter que cet aspect coïncide avec l'épisode fébrile et résolutif dont nous avons parlé.

- Crâne : la texture osseuse d'ensemble est normale.

Toutefois on note, de profil, une zône de densité diminuée, grossièrement triangulaire, de 2 cms de côté environ, située près du bord supérieur de l'écaille de l'occipital.

De face, on observe la présence de quatre microgéodes groupées sur un petit espace quédrangulaire, situé légèrement à droite et au dessus de la suture métopique du frontal. Leur limite est floue et ne rappelle pas l'aspect en "emporte-pièce" du myélome.

- Le rachis cervical est normal.

- Rachis dorsal et lombaire : l'ensemble de la texture est très modifiée, et il existe un aspect de déminéralisation intense, gênant même par son intensité la lecture des clichés, qui doivent être renouvelés avec des pénétrations différentes pour faciliter l'interprétation.

On note une très importante scoliose à convexité lombaire gauche, avec courbure compensatrice du rachis dorsal prenant appui sur D5, qui présente une diminution de hauteur à droite.

Au dessous de ce niveau, on observe des tassements vertébraux étagés, intéressant D_5, D_6, D_8 - qui a une trabéculation verticale un peu plus marquée que les autres vertèbres - D_9 -qui a un aspect un "galette", réduite à une hauteur de I cm environ-, D_{IO}, L_I, L_3 et surtout L_5, complètement écrasée, en "diabolo", avec une dépression cupulliforme du plateau supérieur de L_3, localisée à l'hémicorps droit, et évoquant une hernie intra-spongieuse. Ces images n'avaient pas été vues primitivement en raison de l'inflexion scoliotique gênant la lecture des clichés de profil.

- Bassin : déminéralisation dans son ensemble, sans autre image anormale. Les hanches sont normales.

- Fémurs et humérus sont normaux.

- Etude histologique :

I - Biopsie cutanée : la lésion siège au niveau du derme. Elle consiste en un oedème papillaire et en une accumulation de petits foyers de cellules inflammatoires et de mastocytes, surtout autour des follicules. Il s'agit en effet d'un urticaire pigmentaire. (Professeur STEWART).

2 - Première biopsie osseuse : le prélèvement a été fait au niveau d'une apophyse épineuse. Les lames osseuses ont une épaisseur inégale. Certaines d'entre-elles subissent une ostéolyse évidente, tandis que les autres restent larges. La moelle est riche en cellules. On y remarque une proportion élevée d'éléments de la lignée éosinophile, mais il n'y a pas de structure sanguine tumorale ni d'image métastatique. Il s'agit essentiellement d'une ostéolyse.

Deuxième biopsie osseuse : ce fragment a été également prélevé sur une apophyse épineuse. Il comporte une travée osseuse faite de lamelles d'épaisseur égale.

La moelle est constituée par des cellules difficiles à identifier en raison du séjour en milieu acide nécessaire à la décalcification. On note toutefois la présence de nombreux éléments à granulations acidophiles. Mais la recherche de la métachromasie par la coloration au bleu de toluidine n'a pas permis de retrouver de granulations caractéristiques d'une mastocytose au niveau des éléments peuplant les espaces médullaires (Professeur R. LAUMONIER).

Les conclusions de cette première hospitalisation sont alors, à la sortie du malade le 20 juillet 1965 :

- mastocytose cutanée diffuse,
- avec envahissement médullaire prouvé par la ponction sternale,
- déminéralisation osseuse diffuse avec tassements vertébraux étagés, d'origine indéterminée.

DEUXIEME HOSPITALISATION.

Le 25 avril 1966, au cours d'une nouvelle hospitalisation dans le service de Clinique Médicale du Professeur Y. GEFFROY, les douleurs lombaires persistent toujours, au niveau de L_3 et de L_5, apparaissent le matin au réveil, sans irradiation, à type de tiraillement, durant une demi-heure environ. Au cours d'un effort, il s'y ajoute une douleur au niveau des sacro-iliaques, qui disparaît au repos. Pas de sciatalgie, pas de dérobement des jambes, pas de douleur en ceinture.

A l'examen, l'état général est assez bon, mais il existe un certain degré d'asthénie. Le malade a vu sa taille se réduire de 5 cms depuis I an, passant de I m57 à I m 52, et son aspect est tassé, avec une scoliose dorsale et lombaire importante, un effacement de la lordose lombaire normale, et une contracture des masses lombaires.

On note encore une rigidité rachidienne avec diminution de la mobilité de la charnière dorso-lombaire. Pas de douleur à la pression des épineuses. Pas de signe de Lasègue.

L'examen neurologique montre une légère hypertonie des membres inférieurs, avec réflexes ostéo-tendineux vifs et légèrement diffusés, mais sans signe de Babinski et sans troubles sphinctériens.

L'examen cutané ne montre aucune extension nouvelle appréciable de l'urticaire pigmentaire.

Le foie mesure II cms sur la ligne médio-claviculaire et la rate peut être palpée sous le rebord costal gauche ; il n'y a pas d'adénopathie.

- Examens complémentaires :

I - Bilan hématologique :

- Hémogramme :

. hématies : 4 650 000 / mm^3

DEUXIEME HOSPITALISATION.

Le 25 avril 1966, au cours d'une nouvelle hospitalisation dans le service de Clinique Médicale du Professeur Y. GEFFROY, les douleurs lombaires persistent toujours, au niveau de L_3 et de L_5, apparaissent le matin au réveil, sans irradiation, à type de tiraillement, durant une demi-heure environ. Au cours d'un effort, il s'y ajoute une douleur au niveau des sacro-iliaques, qui disparaît au repos. Pas de sciatalgie, pas de dérobement des jambes, pas de douleur en ceinture.

A l'examen, l'état général est assez bon, mais il existe un certain degré d'asthénie. Le malade a vu sa taille se réduire de 5 cms depuis I an, passant de I m57 à I m 52, et son aspect est tassé, avec une scoliose dorsale et lombaire importante, un effacement de la lordose lombaire normale, et une contracture des masses lombaires.

On note encore une rigidité rachidienne avec diminution de la mobilité de la charnière dorso-lombaire. Pas de douleur à la pression des épineuses. Pas de signe de Lasègue.

L'examen neurologique montre une légère hypertonie des membres inférieurs, avec réflexes ostéo-tendineux vifs et légèrement diffusés, mais sans signe de Babinski et sans troubles sphinctériens.

L'examen cutané ne montre aucune extension nouvelle appréciable de l'urticaire pigmentaire.

Le foie mesure II cms sur la ligne médio-claviculaire et la rate peut être palpée sous le rebord costal gauche ; il n'y a pas d'adénopathie.

- Examens complémentaires :

I - Bilan hématologique :

- Hémogramme :

. hématies : 4 650 000 / mm^3

. hémoglobine : 89 % - valeur globulaire : 0,95
. hématocrite : 44 %
. leucocytes : 7 400 / mm^3 dont :
- polynucléaires neutrophiles : 60 %
- polynucléaires éosinophiles : 7 %
- polynucléaires basophiles : 0 %
- lymphocytes : 32 %
- monocytes : I %

- Vitesse de sédimentation globulaire :
- première heure : I3 mms
- deuxième heure : 26 mms

- Médullogramme : on note toujours une légère diminution du taux de polynucléaires dans la série granulocytaire (23 %). Les autres éléments sont normaux. Après coloration au bleu de toluidine, on ne retrouve pas de mastocytes.

- Protides totaux : 82 g / 1, dont 46 g / 1 de sérines.
- Glycémie : 0,82 g / 1.
- Urée sanguine : 0,42 g / 1.

2 - Pouvoir histaminopexique du sérum : I/I0°

3 - Bilan de coagulation :

- Plaquettes : 235 000 / mm^3
- Taux de prothrombine : I00 % - mais on note l'incoagulabilité à I U. d'héparine au test de tolérance à l'héparine.
- Temps de saignement : 3'
- Temps de coagulation : 7' - Rétraction du caillot normale.
- Thromboélastogramme normal.

4 - Bilan phospho-calcique :

- Calcémie : 76 mg / 1.
- Phosphorémie : 24 mg / .
- Phosphatases alcalines : 0,80 u. PNP
- Phosphatases acides totales : I,75 u. KA

- Phosphatases tartrates labiles : 0,50 u. KA
- Calcium fécal : 380 - 870 - I600 mg / 24 h.
- Epreuves dynamiques :

. Calciuries de base : II6 - I56 - I35 mg / 24 h.

. Hypercalciurie provoquée : le Ier temps donne à l'opposé de la première épreuve, une diminution de l'excrétion urinaire calcique de l'ordre de I43 % dans les 9 heures suivant l'injection de calcium. Dans les I5 heures suivantes, au contraire, la majoration est faible, de l'ordre de 4,5 %. Le recueil d'urines est probablement inexact.

. Test au Stérogyl : diminution de l'excrétion calcique de I56 mg le 5ème jour, de 24 mg le 6ème jour suivant la prise de vitamine D.

5 - Chimisme gastrique :

- Sécrétion de I50 cc après injection d'histamine
- Acidité libre : nulle
- Acidité totale : flèche à 63 mEq en I/2 heure.

- Etude histologique :

- Biopsie osseuse : la préparation contient encore quelques travées osseuses d'architecture normale, et de tissu musculo-aponévrotique. Il n'a pas été reconnu d'infiltrat de type mastocytaire. (Pr. LAQUERRIERE).

- Frottis osseux : l'étalement permet d'identifier les habituelles cellules médullaires. Il n'a pas été rencontré de cellules ayant les caractères morphologiques des mastocytes. (Dr. HEMET)

- Hépatogramme : il n'a pas été rencontré de cellules à granulations basophiles ou métachromatiques au bleu de toluidine. On reconnaît un îlot de cellules hépatiques sans anomalies morphologiques. (Dr. HEMET)

- Bilan radiologique :

- Le rachis cervical est normal.

- Rachis dorso-lombaire : l'aspect transparent du rachis est encore plus accentué que lors de la précédente hospitalisation et les tassements vertébraux se sont accusés. Ils intéressent : D_5, D_6, D_7, D_8, dont la hauteur est réduite à I cm environ, D_{IO}, D_{II}, D_{I2}, L_I, L_3, L_4, et L_5. Toutes ces vertébres sont à peine plus opaques que les parties molles adjacentes, et ne s'en distinguent que par leur contour finement cerclé. La trabéculation est invisible, mais les pédicules et les apophyses transverses sont tout à fait normales.

De profil, on distingue les dépressions cupulliformes des plateaux supérieurs et inférieurs de D_4 (qui ne se remarquent pas de face), de D_7, D_8, D_9, D_{IO}, D_{I2}, L_I, L_2, L_3, L_4, L_5.

Les tomographies précisent ces aspects et permettent d'obtenir des lésions que ne pouvait montrer le cliché standard :

- aspect aplati, en "galette", de D_8 ;
- dépressions cupulliformes des plateaux supérieur et inférieur de D_{I2} et L_I ;
- ostéophytose marginale antérieure avec trait de séparation, au niveau de L_2 ;
- aspect déformé, en "cuvette", du plateau supérieur de L_3 ;
- aspect en "diabolo" de L_5.

- Bassin de transparence accrue, fortement déminéralisé, sans image anormale localisée. Hanches normales.
- Fémurs et tibias normaux. Les fûts sont d'épaisseur normale, non augmentée. La densité osseuse est sensiblement normale.

- Au niveau de l'extrémité supérieure du péroné gauche, à la partie toute supérieure de la métaphyse, il existe un épaississement de la corticale, formant une apposition osseuse intra-médullaire, dont la densité est très augmentée, sans saillie à la surface de l'os.

- les humérus et les os des avant-bras sont normaux.

- Une radiographie de l'estomac pratiquée dans le but de rechercher une éventuelle lésion ulcéreuse montre seulement une assez volumineuse hernie hiatale, avec reflux gastro-oesophagien.

TROISIEME HOSPITALISATION.

En janvier I967, le malade est de nouveau hospitalisé, au centre de rhumatologie Viggo Petersen de l'Hôpital Lariboisière, dans le service du Professeur S. DE SEZE.

L'état clinique est pratiquement inchangé.

- Examens biologiques :

- calcémie : 96 mg / l
- phosphorémie : 25 mg / l
- calciurie : I56 mg / 24 h.
- phosphaturie ; 770 mg / 24h.
- l'épreuve de perfusion calcique montre une perte de 36 % du calcium injecté, alors que la phosphorémie remonte normalement à 37 mgs à la sixième heure.
- l'hydroxyproline urinaire est normale avec une moyenne de 23 mg / 24 h.
- le bilan au Ca^{45} s'établit ainsi :

Moyenne sur IO j.	Ingesta	Excréta	
		Fécal	Urinaire
Ca	775 mg	566 mg	I62 mg
P	I252 mg	377 mg	70I mg

Soit un bilan positif de

Ca : + 47 mg / 24 h.

P : + I74 mg / 24 h.

Pool : 3 607 mg

Turn-ower : 696 mg

Accrétion : 445 mg
Résorption : 380 mg
Ca fécal : 85 mg
Absorption vraie : 39 %

La conclusion de bilan calcique est que, en dépit de l'importance de l'ostéoporose, il n'existe aucun signe biologique d'évolutivité.

- Une nouvelle biopsie osseuse est réalisée. Nous en rendons compte in extenso au chapître de l'anatomo-pathologie. Elle établit de façon formelle la nature mastocytaire des lésions osseuses.

- Une biopsie rénale a également été faite : elle montre l'intégrité du parenchyme rénal, en dépit de l'existence d'une discrète hydronéphrose droite, bien tolérée et sans signe d'infection urinaire.

En conclusion : cet homme de 42 ans, présentant une mastocytose cutanée certaine depuis I2 ans, se trouve être atteint d'un processus de déminéralisation osseuse vertébrale diffuse, grave par son évolutivité radiologique, et donnant lieu à de multiples tassements vertébraux, mais remarquable par sa latence biologique.

L'étiologie de ce processus, qui se traduit histologiquement par une ostéolyse en rapport avec une hyperrésorption de surface, apparaît nettement de nature mastocytaire.

En l'état actuel des choses, et compte tenu de l'évolutivité générale de la maladie, le pronostic s'annonce sombre pour ce malade, menacé d'un accident neurologique grave, que l'on comprend facilement, étant donné l'aspect radiologique du rachis. Néanmoins, on espère beaucoup du traitement fluoré auquel le patient est soumis, depuis que BERNSTEIN et GURT ont décrit une amélioration certaine chez deux malades traités de cette façon.

TROISIEME CHAPITRE

ETUDE CLINIQUE

ET RADIOLOGIQUE

DES MASTOCYTOSES

TROISIEME CHAPITRE

ETUDE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE DES MASTOCYTOSES

La longue énumération du chapitre précédent, à laquelle il faudrait ajouter les observations de BERNSTEIN (28) et de FARRERAS-VALENTI (93), et quelques autres qui n'ont pas fait l'objet de publications, permet de dégager un certain nombre de faits que nous allons essayer de regrouper, et qui concernent :

- la sémeïologie de la mastocytose osseuse
- les signes radiologiques et l'évolution de la maladie.

I - ETUDE CLINIQUE DES MASTOCYTOSES OSSEUSES.

A - FREQUENCE.

Elle est extrèmement difficile à préciser. Depuis la première observation de NETTLESHIP en 1869, il a été décrit plus de 600 cas d'urticaire pigmentaire, mais ce n'est que depuis 1952 que l'on s'intéresse aux manifestations osseuses de la maladie, et seules les atteintes systémiques sont maintenant publiées.

Si l'on se réferre à des travaux menés dans un but statistique systématique, tels que ceux de BROGREN et PARMANTIER chez l'adulte, et de LEES et STROUD chez l'enfant, les proportions varient considérablement selon les auteurs. Sur les 6 adultes examinés par BROGREN, 5 présentaient une atteinte osseuse. De son côté, LEES a trouvé 5 fois des signes évocateurs de mastocytose osseuse sur 7 enfants, qui présentaient tous une atteinte systémique.

Les statistiques plus anciennes sont moins significatives. On voit donc que l'atteinte osseuse paraît de plus en plus fréquente

à mesure que l'examen radiologique est mené avec plus de rigueur chez les malades atteints d'urticaire pigmentaire, mais que sa fréquence est encore difficile à apprécier.

B - AGE - SEXE - MODE D'APPARITION.

Dans cette série de 45 observations (et déduction faite des cas qui nous paraissaient douteux), tous les âges sont représentés, du plus jeune - âgé de I mois I/2 - au septuagénaire (73 ans), avec une répartition homogène entre ces âges.

Un fait important doit être noté d'emblée : il faut en effet souligner que l'atteinte osseuse qui se développe chez des jeunes est aussi importante que chez les adultes.

Or, la classification tradiotionnelle oppose l'urticaire pigmentaire de l'enfant, susceptible de s'effacer à la puberté - ou de persister selon les cas - à l'urticaire pigmentaire de l'adulte - définitif. Cette opposition est donc peut-être artificielle puisque les deux variétés peuvent déterminer des mastocytoses osseuses.

Il existe pourtant deux arguments en faveur du maintien de cette classification :

- d'une part, les formes bulleuses de l'enfant ne donnent jamais semble-t-il, de complication osseuse ;

- d'autre part, les seules formes infantiles qui en déterminent sont celles qui persisteront à l'âge adulte.

En d'autres termes, les mastocytoses osseuses permettraient peut-être de séparer au même titre que les localisations viscérales, des variétés cliniques différentes chez l'enfant et peut-être aussi chez l'adulte.

Il serait intéressant à ce propos d'étudier l'état osseux de sujets qui semblent avoir guéri de leur urticaire pigmentaire, avec un recul suffisant d'au moins 5 à IO ans, dans le but de dépister des anomalies osseuses s'il en existe dans ces cas.

La répartition par rapport au sexe est à peu près égale, puisqu'on relève 20 observations concernant des femmes et 2I observations masculines, les autres cas étant de sexe non précisé.

Cependant, le sexe semble intervenir dans le mode d'apparition (ou plutôt de découverte) des lésions osseuses, par rapport à l'affection cutanée. On remarque en effet :

- que les femmes semblent atteintes de mastocytose cutanée plus tôt que les hommes, puisque la moyenne d'âge du début de la maladie est de 20 ans pour les femmes, et de 38 ans pour les hommes.

- il semblerait également que l'époque du début de l'atteinte osseuse, par rapport au début de la maladie cutanée, se situe plus tôt chez la femme que chez l'homme.

- il faut remarquer encore que, chez l'enfant, plus précoce est l'atteinte cutanée, et plus tôt semblent apparaître les signes osseux, avec cependant d'assez nombreuses exceptions (Obs. 42).

A l'inverse, chez le vieillard, la durée de l'évolution semble s'écourter, et le doyen des cas présentés, âgé de 73 ans, avait une éruption cutanée depuis 4 ans seulement.

D'une façon générale, il semble qu'un certain délai d'évolution soit nécessaire pour que l'atteinte osseuse apparaisse. Le chiffre moyen s'établit autour de 3 à 5 ans, avec des variations dans les deux sens qui sont, en fait, fonction de la précocité de l'examen radiologique. Le cas d'EDELSTEIN, se rapportant à un enfant de I mois I/2, est en réalité extrêmement troublant, car il pose le problème d'une possible atteinte osseuse anténatale.

Un fait cependant est certain : aucune atteinte osseuse n'a jamais été décrite comme inaugurale de la maladie.

Tout ceci amène cependant une remarque essentielle : étant donné la latence absolue des manifestations osseuses, dans la grande majorité des cas, il est très difficile de situer le début de cette atteinte, et tout calcul statistique est de ce fait entaché d'erreur.

Nos indications ne peuvent avoir qu'une valeur approximative.

C - EXPRESSION CLINIQUE.

La mastocytose osseuse est remarquable par sa latence clinique. Dans la majorité des cas, c'est l'examen systématique du squelette qui a permis de découvrir l'affection chez des sujets porteurs d'un urticaire pigmentaire ancien.

Cependant quelques éléments méritent d'être notés, malgré leur inconstance :

- des douleurs osseuses :

. Ainsi, dans l'observation I9, les auteurs notent que la malade, âgée de 54 ans, s'était présentée au centre antituberculeux en raison de douleurs de la partie antérieure droite du thorax, évoluant depuis quelques semaines, et de douleurs récentes également du dos et du thorax, ces douleurs correspondant à une atteinte du gril costal.

. Dans l'observation 44, la malade se décide à consulter en raison de douleurs lombaires succèdant à une chute, alors que l'examen radiologique permettait d'écarter l'idée d'une lésion traumatique, mais montrait alors l'existence de zônes de condensation vertébrales de nature mastocytaire.

. De même, dans l'observation 45, on note l'existence de douleurs thoraciques, alors que l'examen radiologique des côtes révèle des lésions de type pseudo-métastatiques.

. Dans le cas 47, c'est l'association d'une douleur tibiale et d'une boiterie qui amène à pratiquer un examen radiologique révèlant la lésion osseuse.

. Dans l'observation 48, l'importance des douleurs costales justifie à elle seule les hospitalisations réitérées.

Mais dans aucune de ces observations, on n'a noté de douleurs généralisées, comme on peut en retrouver, par exemple, dans

les atteintes osseuses métastatiques ou dans les hémopathies.

- ce peut-être une tuméfaction osseuse :

. c'est la cas, unique il est vrai, de l'observation 47, où la tuméfaction douloureuse du tibia droit, répondant à un épaississement osseux localisé, permettait de découvrir l'atteinte mastocytaire de l'os.

On peut remarquer que la face antéro-interne du tibia, par sa situation un peu exceptionnelle, immédiatement sous-cutanée, se prête volontiers à ce genre d'observation, qui sera certainement retrouvée ultérieurement.

- parfois ce sont des douleurs radiculaires :

. C'est le cas de notre malade, venu consulter pour une lombalgie chronique, succèdant à un effort, réveillé par les changements de position, et s'accompagnant de signes d'irritation radiculaire, bien compréhensibles si l'on considère l'état radiologique du rachis. Cet état est d'ailleurs responsable d'un phénomène facilement contrôlable : la réduction de la taille, traduction clinique de tassements vertébraux importants.

- en aucun cas, on ne note de fractures spontanées ou traumatiques, et ce fait est remarquable si l'on considère l'importance apparente de la déminéralisation quelquefois constatée.

En résumé, il n'y a pas de signe clinique évocateur avec certitude d'une atteinte osseuse - rachidienne, pelvienne ou costale- et seul l'examen radiologique systématique du squelette permet de reconnaître ou non l'existence de lésions osseuses, alors que les signes cutanés et viscéraux sont par contre significatifs de la mastocytose systémique. On ne saurait donc trop multiplier ces bilans radiologiques chez les sujets porteurs d'un urticaire pigmentaire, afin d'établir précocément le diagnostic de mastocytose osseuse.

II - ETUDE RADIOLOGIQUE DES MASTOCYTOSES OSSEUSES.

Dans l'immense majorité des cas, rappelons le, les signes radiologiques sont les seuls signes cliniques de la mastocytose osseuse, et cette latence justifie la pratique systématique de l'examen radiologique du squelette chez tout sujet porteur d'un urticaire pigmentaire.

Cependant, la diversité des images radiologiques observées et la multiplicité des localisations osseuses rend théorique tout effort de classification.

Avec BURGEL (42), nous pensons qu'on peut toutefois reconnaître trois types d'images radiologiques :

- les aspects ostéolytiques
- les aspects ostéocondensants
- les aspects mixtes

que nous serons amenés à décrire successivement sous les formes :

- d'images d'ostéolyse localisées
- d'images d'ostéocondensation localisées
- de modifications de la corticale des os
- de lésions diffuses du squelette
- et des aspects mixtes.

A - Images d'ostéolyse localisées.

Il s'agit essentiellement de zônes d'ostéolyse localisées qui sont retrouvées dans 8 cas (4 - 5 - 8 - 9 - I4 - I5 - 27 - 3I).

Elles réalisent des pertes de substance généralement de petite taille, de quelques cms de diamètre, tantôt mal limitées, tantôt finement cerclées à leur périphérie.

Arrondies ou ovalaires, les zônes de raréfaction osseuse s'observent avec prédilection au niveau des os longs et au niveau du crâne.

I - Au niveau des os longs :

La localisation fémorale est fréquente. On observe ainsi des lésions géodiques de petite taille au niveau de l'épiphyse distale du fémur (27), ou à sa partie médiane (I5). Dans une autre observation (8), ce sont deux plages contiguës de décalcification qui siègent à l'extrémité inférieure du fémur, au dessus du cartilage de conjugaison, dans la région métaphysaire, à dessin irrégulier, formant deux lacunes contiguës. La description n'est pas sans rappeler le fibrome non ostéogénique des os.

On en décrit également au niveau du tibia, à son extrémité inféiruere, dans la région malléolaire (I4).

2 - Le crâne est affecté dans 4 cas sur 8. Il s'agit là aussi de géodes uniques, de forme annulaire, tantôt mal limitées (7), tantôt bien cerclées d'une collerette de condensation (5) intéressant les deux tables et siègeant dans la région pariéto-frontale (4). Des géodes groupées et de petit diamètre réalisent une image comparable à une décharge de chevrotine (9).

Ces lésions osseuses ostéolytiques réalisent donc en général des pertes de substance uniques ou localisées, sans autre participation systémique, sans manifestations viscérales.

Sur le plan pronostic, elles s'opposent probablement aux processus généralisés, qui réalisent soit des ostéolyses diffuses, soit des ostéocondensations étendues, qui vont habituellement de pair avec un envahissement médullaire ou une hépato-splénomégalie.

La distinction faite ici n'est peut-être pas seulement théorique et correspond probablement à une forme clinique de pronostic bénin.

B - Images d'ostéocondensation localisées;

Les images d'ostéocondensation sont assez fréquentes puisqu'on

les observe I3 fois sur 45 observations. (3 - 7 - II - I8 - I6 - 29 - 30 - 3I - 33 - 34 - 36 - 47 - 48).

A l'exception d'une seule observation (47), les formes ostéocondensantes sont toujours multiples. Elles frappent plusieurs pièces du squelette et font souvent partie d'une mastocytose osseuse généralisée.

C'est donc de façon un peu artificielle qu'on peut isoler ces nodules denses qu'on rencontre habituellement dans le cadre d'une ostéopathie diffuse.

I - Un premier aspect radiologique peut-être distingué. C'est l'image dite "d'infarctus osseux". Elle est décrite avec cette dénomination par les auteurs qui l'ont observée. Il est certain que le siège épiphysaire de telles zônes de condensation évoque tout à fait ce diagnostic.

Il s'agit en effet d'opacités denses, irrégulièrement marbrées, arrondies, de I,5 cm de diamètre, siègeant dans les régions métaphysaires et épiphysaires des os longs, et - comme dans les infarcissements osseux - affectant le I/3 supérieur des humérus et des fémurs (3 - II), ou la partie inférieure de ce dernier os (48).

Une zône opaque, en traînées denses, est également notée au niveau du bassin dans une observation qui associait ce même aspect à plusieurs niveaux épiphysaires.

Retrouvée dans 4 observation, l'image ainsi décrite mérite d'être distinguée par ses caractères séméiologiques particuliers, des autres zônes d'ostéocondensation que nous envisageons maintenant.

2 - D'autres types d'opacités sont en effet observés.

a) Tantôt il s'agit d'une plage opaque, dense, monoosseuse, intéressant l'extrémité distale d'un os, et réalisant ainsi une zône calcifiée rectangulaire, à limites nettes, juxta-cartilagineuse, au bord inférieur du radius (7), ou formant un îlot scléreux

unique à l'extrémité supérieure du tibia (30), avec des lésions symétriques du côté opposé.

b) De même, on peut observer tantôt des îlots groupés (29), tantôt une large bande de condensation dense siégeant sur l'aile iliaque ou au voisinage de l'articulation sacro-iliaque. Les caractères radiologiques, le siège, évoquent au lecteur une ostéose iliaque condensante (33 - 34 - I8), particulièrement dans l'éventualité où la lésion est bilatérale (34). Toutefois, la localisation masculine dans les trois observations, le siège particulier de l'opacité, qui n'est pas franchement juxta-articulaire, la tendance extensive observée sur des clichés comparatifs (34), font penser que cette lésion de sclérose osseuse est vraisemblablement de nature mastocytaire et qu'elle ne correspond pas à l'ostéose iliaque banale.

c) Des nodules denses d'un type assez voisin sont notés au niveau des vertèbres (I8 - 29 - 3I) ; soit sous la forme d'îlots scléreux réalisant un amas triangulaire, soit sous celui d'une plage opaque de 2 cms de diamètre ou plus, jusqu'à la taille d'une prune.

Ils siègent :

- soit dans un seul corps vertébral (I8)
- soit à plusieurs niveaux (29 - 3I),

et affectent, semble-t-il, une prédilection pour les vertèbres lombaires, dont ils ne modifient pas, cependant, le contour osseux.

d) A côté des images bien limitées qu'on vient de décrire, il convient de signaler la présence d'îlots moins volumineux, également opaques, disséminés sur différentes pièces osseuses : le bassin (36) - les os longs (7) - la partie métaphysaire de l'extrémité inférieure du fémur (I8) - les omoplates ou le crâne (I6). Dans cette dernière localisation, les microponctuations densifiées sont dispersées sur la totalité du squelette crânien, intéressant le diploë, mais respectant les tables osseuses, à distribution surtout frontale et pariétale. On les voit alterner parfois avec des microlacunes crâniennes (29).

e) Des îlots de petite taille peuvent être rapprochés des îlots - plus denses et plus volumineux - qu'on vient de décrire, puisqu'ils peuvent voisiner avec ceux-ci et qu'ils peuvent représentor, semble-t-il, le premier stade de l'extension des plages opaques étendues lorqu'ils apparaissent à leur voisinage.

f) Il nous paraît intéressant, en effet, de souligner que dans deux cas (34 - 31), le caractère évolutif des lésions condensantes a pu être affirmé, puisque sur les clichés comparatifs à 3 et 8 ans de distance, on a constaté l'extension des images lésionnelles antérieurement observées.

C - Les modifications des corticales des os.

Numériquement importantes, puisqu'on les rencontre I2 fois (I - 2 - I3 - I8 - I7 - 24 - 25 - 27 - 38 - 42 - 44 - 50), les modifications corticales doivent être décrites à part.

I - les remaniements du cortex des os longs sont la conséquence d'un épaississement dont le point de départ est à la fois périosté et endostal. Il s'en suit un rétrécissement de la lumière médullaire (I8 - 24 - 25 - 27 - 38 - 50).

Les radius, fémurs, tibias, et la plupart des os longs sont ainsi affectés. Il en résulte un aspect tubulé des fûts osseux, prédominant au niveau des extrémités, réalisant un aspect trapu, sclé-reux, (27 - 42) du squelette des membres, avec un certain effacement de la médullaire.

Dans certains cas, il s'agit simplement d'une irrégularité du contour cortical, qui apparaît tantôt plus mince et tantôt plus épais que normalement (I3 - 25).

2 - Dans une observation, l'épaississement cortical était suffisamment important pour réaliser une déformation saillante sous les téguments (47). La prolifération osseuse avait pour point de

départ le versant médullaire du cortex, et aussi la région sous-périostée.

La biopsie osseuse pratiquée à ce niveau montrait une néoformation osseuse minime, contrastant avec une fibrose médullaire intense. La présence d'infiltrats mastocytaires permettait de conclure qu'il s'agissait bien d'une localistion osseuse de la maladie et non d'un ostéome ostéoïde que suggérait la description radiologique.

3 - Il paraît logique d'inclure également dans la description de ces modifications du cortex osseux, celles que l'on observe au niveau du squelette crânien (I - 32 - 35 - 44).

En effet, on peut noter parfois une perte de la différenciation des corticales crâniennes (32), l'épaississement des diploë, l'augmentation de la densité architecturale des os de la voûte, avec notamment l'épaississement des tables osseuses, ou de façon isolée de l'os frontal seulement (25). L'hypérostose frontale interne une fois signalée (44), est trop banale pour qu'on puisse l'admettre sans réserve comme signe radiologique de la mastocytose osseuse.

D - Lésions diffuses du squelette;

Trois aspects radiologiques peuvent être décrits, avec BURGEL et ses collaborateurs :

- ostéosclérose généralisée,
- déminéralisation diffuse
- ostéosclérose et déminéralisation associées.

I - L'ostéosclérose diffuse réalise une densification osseuse généralisée. Elle est signalée dans plusieurs observations (IO - 24 - 26 - 32 - 38 - 45 - 49 - 50), à des degrés divers, et dans deux autres cas de BURGEL et TEICHERT cités par BISMUTH.

Dans une première variété (49 - 50), la condensation osseuse est intense et uniforme, d'aspect ivoire.
Elle efface toute trabéculation et affecte particulièrement le bassin,

le rachis, le thorax y compris les clavicules, et le crâne. Elle intéresse également les os longs et certains segments osseux comme le tiers inférieur des radius, cubitus, les côtes, le péroné, l'avant-bras et l'avant-pied.

Au niveau des os longs, la condensation s'associe à un épaississement cortical, qui réduit la cavité médullaire et ne laisse pas persister de structure spongieuse. Ailleurs, la structure trabéculaire est cependant encore visible au centre de la diaphyse, entourée d'un os cortical dense et opaque.

Dans uneseconde variété radiologique, la densification osseuse est d'un degré moindre. Sans aboutir à l'opacité ivoire, rappelant les lésions osseuses de la splénomégalie myéloïde, observée dans la variété précédente, l'os spongieux est plus opaque que normalement. Les travées osseuses y sont épaissies, plus denses, et la structure osseuse peut, selon les descriptions, prendre un aspect trabéculaire, réticulaire, ou celui d'une ostéosclérose généralisée, comme dans la variété précédente. Elle prédomine au rachis, au thorax, au bassin (32 - 24 - 26 - 38-) ; elle gagne également les fûts fémoraux (IO - 49).

Il s'agit donc très vraisemblablement d'une forme dégradée de la variété précédente, et les observations de SAGHER et LIBAN (I6) et de SCHORR et LOEWENTHAL (49) le suggèrent fortement, puisque l'on voit dans ces cas, après une phase radiologique de sclérose trabéculaire, s'affirmer dans les années suivantes l'épaississement de la trabéculation osseuse et se confirmer la densification osseuse.

Simultanément, les lésions d'ostéocondensation et d'ostéosclérose s'étendent à des os jusque là respectés, qui sont à leur tour remaniés par un épaississement cortical et par l'apparition d'une trabéculation grossière et dense ; de la même façon, on voit des îlots de condensation confluer pour réaliser une densification uniforme du squelette.

On voit ici s'établir un lien étroit entre ces différentes lésions radiologiques, que l'analyse sémiologique nous avait permis de séparer artificiellement, et l'on constate que ces diverses lésions unitaires représentent probablement le stade initial d'une mastocytose osseuse susceptible de diffuser ultérieurement à l'ensemble du squelette.

2 - La déminéralisation osseuse diffuse est rarement observée. On trouve, citées par plusieurs auteurs, des déminéralisations localisées, affectant plus particulièrement certains segments osseux :

- déminéralisation élective des fémurs et des humérus (46)
- du crâne et des omoplates (23)
- du bassin et de la partie supérieure des 2 fémurs (4 - 8)
- et des tassements vertébraux (28 - 46 - Obs. pers.) dont la relation avec la mastocytose est d'ailleurs parfois assez discutable.

Dans 5 observations, la déminéralisation prend un aspect radiologique particulier (I - IO - I9 - 22 - 3I). Il s'agit d'une transparence osseuse isolant des microgéodes - d'où le nom d'ostéoporose kystique -, les pertes desubstance réalisant un aspect ponctué simulant l'aspect de déminéralisation myélomateuse.

S'associant parfois à une visibilité anormale de la structure spongieuse, avec élargissement des espaces intertrabéculaires, elles donnent une image trabéculaire en "maille de filet".

La dissémination est parfois telle que tous les os sont atteints. Ailleurs, elle prédomine sur les côtes (I - IO - 22), sur les vertèbres, le bassin (I9), les fûts diaphysaires de l'humérus et du fémur.

Dans l'observation de POPPEL (3I), c'est surtout le segment rachidien qui est frappé, et les lésions microgéodiques atteignent particulièrement les pédicules et les corps vertébraux. Il en résulte une disposition trabéculaire à colonnes irrégulières intra-somatiques.

En somme, unedéminéralisation associée à une structure spongieuse grossière singularise cette forme radiologique de la mastocytose osseuse, et permettrait la distinction avec les autres dysmétabolies calciques.

Dans notre observation personnelle, il s'agissait d'une transparence osseuse diffuse affectant spécialement l'axe rachidien, et particulièrement le rachis dorsal, effaçant les contours vertébraux, responsable d'une cyphose dorsale accentuée.

Un aspect un peu particulier, en "verre dépoli", correspondant à une raréfaction osseuse en bande, est décrite dans 3 observations (22 - 38 - 45).

Au niveau des segments épiphysaires des humérus, fémurs et tibias, et accompagnés d'un amincissement des corticales osseuses, cet aspect est retrouvé d'une façon localisée au niveau de la voûte crânienne.

E - Les aspects mixtes.

Dans un effort de schématisation, nous avons voulu distinguer et opposer :

- des images osseuses d'ostéocondensation d'une part
- de déminéralisation osseuse d'autre part.

La réalité oblige à constater la faiblesse de ce classement puisque les lésions osseuses voisinent souvent chez le même malade et l'opposition schématique est ainsi plusieurs fois en défaut.

Ainsi voit-on dans une partie du squelette une déminéralisation modérée et dans une autre région un "infarctus osseux dense" (48) ou des zônes opaques distinctes (38).

A l'inverse, ailleurs, un aspect scléreux du bassin coïncide avec des zônes ostéolytiques et condensées de la voûte crânienne.

On peut donc retenir que, loin de s'opposer, cette association n'est pas fortuite. Elle est, au contraire, évocatrice de la

mastocytose, et la multiplicité des images est plutôt un argument en faveur de ce diagnostic.

Dans 5 observations (II - I6 - 2I - 29 - 44), la déminéralisation osseuse et l'ostéocondensation ne sont pas associées, mais contiguës. Il ne s'agit plus de la juxtaposition, ici de zônes opaques, ici de zônes claires. L'image réalisée résulte du mélange de zônes de transparence kystique et de nodules denses. Le processus intriqué évoque donc le remaniement pagètoïde des os, ou les métastases osseuses d'un cancer viscéral.

Là encore, c'est volontairement que nous avons exclu du cadre de ces différentes descriptions, parce que vraisemblablement coïncidantes :

- l'ostéomalacie manifestement d'origine digestive et secondaire à une maladie coeliaque chez un enfant de 2 ans (43).
- une maladie de Scheuermann chez un sujet de IO ans (40)
- un ostéochondrome héréditaire chez une femme de 40 ans, sans aucun lien apparent avec la maladie (3).
- une maladie exostosante probable chez un garçon de II ans (42).

En conclusion : La mastocytose osseuse offre à étudier plusieurs aspects radiologiques et nous pouvons y distinguer trois variétés séméiologiques :

I - des lésions d'ostéolyse localisées, répondant probablement à des foyers de prolifération mastocytaires sans caractères évolutifs ;

2 - des lésions étendues qui peuvent s'exprimer

- soit sous la forme de taches denses d'ostéocondensation, ici localisées à une ou plusieurs pièces osseuses, ailleurs extensives à tout ou partie du squelette.

- soit sous forme d'îlots de condensation, de bandes opaques, d'aspects d'ostéosclérose diffuse ou d'os marmoréen, qui représentent probablement des étapes dans le processus de généralisation de la prolifération mastocytaire.

3 - quant aux lésions d'ostéolyse généralisée, elles sont rares, car il est plus habituel d'observer des formes mixtes :

- soit que les pièces osseuses atteintes présentent ici des îlots de condensation, ici une déminéralisation localisée,

- soit que les lésions d'ostéocondensation et de déminéralisation ne soient pas juxtaposées, mais contiguës, intriquées, réalisant les formes mixtes, où la sclérose osseuse se superpose à une transparence osseuse globale.

TABLEAU I. TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL

Obs.	Age	Sexe	Début de l'éruption	Durée de latence	Atteinte Unique	Atteinte Multiple	Forme Lyse	Forme Sclérose
I	53 a	M	49 a	4 a	-	+	+	-
2	40 a	F	35 a	5 a	-	+	-	+
3	3 a	F	3 m	3 a	Non retenue			
4	24 a	F	2I a	3 a	+	-	+	-
5	52 a	F	47 a	5 a	+	-	+	-
6	I3 a	M	II a	2 a	+	-	+	-
7	36 a	F	30 a	6 a	-	+	-	+
8	5 a	F	I8 m	3 a I/2	+	-	+	-
9	2I a	F	?	?	+	-	+	-
I0	30 a	M	?	?	-	+	-	+
II	34 a	M	?	?	-	+	+	+
I2	?	M	?	?	+	-	+	-
I3	5 m I/2	?	?	?	+	-	+	-
I4	48 a	M	?	?	+	-	+	-
I5	47 a	F	?	?	+	-	+	-
I6	55 a	F	50 a	5 a	-	+	-	+
I7	I m I/2	?	?	?	-	+	-	+
I8	50 a	M	?	?	-	+	-	+
I9	54 a	F	I3 a	4I a	-	+	-	+
20	2 a	F	?	?	?	?	?	?
2I	58 a	F	50 a	8 a	-	+	+	-
22	5I a	M	?	?	-	+	+	-
23	58 a	M	48 a	I0 a	-	+	+	-
24	?	?	?	?	-	+	-	+
25	2 a I/2	F	naiss.	2 a I/2	-	+	-	+
26	52 a	F	?	?	+	-	-	+
27	2 a	?	?	?	-	+	+	-
28	73 a	M	69 a	4 a	+	-	+	-
29	56 a	M	?	?	-	+	+	+

Obs.	Age	Sexe	Début de l'éruption	Durée de latence	Atteinte Unique	Atteinte Multiple	Forme Lyse	Forme Sclérose
30	47 a	F	?	?	+	-	-	+
3I	45 a	M	I9 a	26 a	-	+	+	+
32	68 a	F	59 a	9 a	-	+	-	+
33	57 a	M	52 a	5 a	+	-	-	+
34	44 a	M	39 a	5 a	+	-	-	+
35	29 a	F	7 a	22 a	-	+	-	+
36	40 a	F	34 a	6 a	-	+	-	+
37	64 a	M	62 a	2 a	+	-	-	+
38	67 a	F	55 a	I2 a	-	+	-	+
39	8 a $\frac{I}{2}$	F	I sem.	8 a $\frac{I}{2}$	+	-	+	-
40	I0 a	F	5 m	9 a $\frac{I}{2}$	? Non retenue			
4I	3 a	F	naiss.	3 a	-	+	+	-
42	II a	M	3 m	I0 a $\frac{I}{2}$	Non retenue			
43	2 a	F	3 m	I a $\frac{I}{2}$	Non retenue			
44	29 a	F	5 a	24 a	+ puis	+	-	+
45	58 a	M	I8 a	40 a	-	+	-	+
46	35 a	M	20 a	I5 a	-	+	+	-
47	5 a	F	naiss.	5 a	+	-	-	+
48	58 a	M	56 a	2 a	-	+	+	+
49	46 a	M	34 a	I2 a	-	+	-	+
50	6I a	M	59 a	2 a	-	+	-	+
Pers.	40 a	M	30 a	I0 a	-	+	+	-

TABLEAU II. REPARTITION DES LESIONS PRINCIPALES.

Obs.	Types de lésions	Crâne	Côtes	Rachis	Bassin	Fémur	Humérus	Extrém.
I	Porose kyst. Ept. Travées Sclérose	+ +	+	 +	 +			
2	Infar. Oss. Elarg. med.					+ +	+	
3	Ostéochondromes héréditaires - non retenue							
4	Géode	+						
5	Lacune	+						
6	Lyse épiph.						+	
7	Infar. oss. Géode Im. dense	 +				+ +		
8	Géodes					+		
9	Géodes	+						
IO	Porose Kyst. Pointillé Marbrures		+ +	 +	 +	 +		
II	Porose paget.	+	+		+		+	
I2	Ostéoporose	+						
I3	Elarg. med.							+ Rad.
I4	Géodes ?							Cheville
I5	Géodes					+		
I6	Sclérose Ept. Travées	+	+	+ +	+ +		+	Mains
I7	Ept. périost.					+	+	Rad.
I8	Sclérose Ept. périost.			+	+	+ +	 +	

Obs.	Types de lésions	Crâne	Côtes	Rachis	Bassin	Fémur	Humérus	Extrém.
I9	Ept. Travées Im. reticul. Géodes		 + +	+		+	+	Tibia
20	Non décrites							
2I	Porose type "métastases"		+	+	+			
22	Ept. travées "Verre dépoli"	 +	+	+	+			
23	Déminéralisation.	+	+					
24	Sclérose Ept. cortic.			+	+	 +	 +	 +
25	Ept. cortic.	+				+	+	+
26	Sclérose			+				
27	Ept. cortic.					+	+	
28	Tass. vertéb.			+				
29	Géodes Im. denses	+		 +	 +			
30	Ilots denses							Tibia
3I	Géodes Ept. travées Ilots denses	+		 +	 +			
32	Ept. travées	+	+	+	+	+	+	+
33	Sclérose				+			
34	Sclérose				+			
35	Sclérose	+		+	+	+		Tibia
36	Ept. travées				+			
37	Ept. tables	+						

Obs.	Types de lésions	Crâne	Côtes	Rachis	Bassin	Fémur	Humérus	Extrém.
38	Densité oss. Ept. cortic. "Verre dépoli" Porose			+	+	+ +		Tibia Radius
39	Ostéolyse			+				
40	Maladie de Scheuermann - non retenue							
41	Ostéoporose	+	+	+	+	+	+	+
42	Aug. tubul.					+		
43	Ostéomalacie par maladie coeliaque - non retenue							
44	Im. denses "Kystes"				+ +			
45	Porose type "métastases" "Verre dépoli" Ostéoporose		+	+	+	+	+	Mains
46	Ostéoporose			+		+	+	
47	Ept. cortic.							Tibia
48	Ostéoporose Infar. oss. Ilot scléreux			+ +	+	+ +		
49	Ostéosclérose		+	+	+	+		
50	Ostéosclérose Ept. cortical	+	+	+	+	+	+	+ Tibia Péroné
Pers.	Géodes Ostéoporose Ept. cortical	+		+	+			Péroné

QUATRIEME CHAPITRE

ANATOMO - PATHOLOGIE

ET

PHYSIO - PATHOLOGIE

DES MASTOCYTOSES OSSEUSES

PREMIERE PARTIE

LE MASTOCYTE.

I - APERCU HISTORIQUE.

Dès I863, à la suite de RECKLINGHAUSEN, de nombreux auteurs avaient noté la présence dans le tissu conjonctif, de cellules à granulations.

Mais c'est à EHRLICH que revient le mérite, en I877, d'avoir individualisé l'existence de cellules fortement granuleuses, et surtout d'avoir mis en évidence leur caractère fondamental : la métachromasie des granulations en présence du bleu d'aniline.

Cependant ce n'est qu'en I879 qu'il les nomme "Mastzellen", c'est-à-dire "cellules bien nourries", pensant qu'elles sont un signe de nutrition du tissu conjonctif. Il montrera ultérieurement, avec WESTPHAL (I880), le caractère de solubilité dans l'eau des granulations mastocytaires.

Entre temps, une première vague d'intérêt était soulevée par UNNA qui démontrait que les "mastzellen" étaient les constituants essentiels de cette affection nouvellement décrite : l'urticaire pigmentaire.

La deuxième vague d'intérêt se situe en I937, avec la mise en évidence, par HOLMGREN et WILANDER d'une part, par JORPES et ses collaborateurs d'autre part, de la présence d'héparine dans les mastocytes, d'où le nom d'héparinocytes qu'on leur donne quelquefois.

Il faut citer ici les travaux de LISSON, qui avait émis l'hypothèse que la métachromasie était le signe formel de l'existence d'héparine dans les granulations mastocytaires, hypothèse qui se

trouvait ainsi vérifiée.

Ensuite, il faut attendre I946, avec WISLOCKI et DEMPSEY, et I947, avec RILEY et DRENNAN, pour que soit démontrée la présence de phosphatases alcalines dans les mastocytes.

La même année, NOBACK et MONTAGNA y trouvent des phospholipides, des lipases, de l'acide phosphorique et des peroxydases thermolabiles.

L'hypothèse émise en I950 par ASBOE-HANSENselon laquelle l'acide hyaluronique serait fabriqué par les mastocytes est en général admise par tous les auteurs.

En I953, RILEY et WEST remarquent que la peau atteinte d'urticaire pigmentaire donne des réactions analogues à celles de l'histamine, comme l'avait déjà remarqué d'ailleurs CAZAL. Or, l'injection de stilbamidine, colorant spécifique de l'histamine en ultra-violet, provoque la formation de petites taches fluorescentes le long des vaisseaux artériollaires, qui, après coloration au bleu de toluidine, correspondent exactement aux granulations métachromatiques. C'était faire la preuve de la présence de l'histamine dans les granulations mastocytaires.

L'année suivante, GRAHAM et ses collaborateurs établiront la relation quantitative entre la teneur en histamine des tissus et le nombre de mastocytes.

En I955, BENDITT et LAGUNOFF découvrent de la sérotonine et une 5-hydroxytryptophane - décarboxylase chez les rongeurs. Mais les différents travaux menés par d'autres auteurs, en particulier WALDENSTROM, n'ont pas permis de noter une élévation significative du taux de sérotonine dans les tissus mastocytaires humains.

Parallélement à ces études cytochimiques, enfin, le troisième centre d'intérêt était reporté vers la pathologie :

- d'abord avec TOURAINE en I933, puis ELLIS en I949, qui établissaient la nature systémique du syndrome mastocytaire,

- enfin avec la première description par SAGHER en I952, d'une atteinte osseuse mastocytaire.

II - LE MASTOCYTE - ETUDE CYTOLOGIQUE.

La cellule responsable de la mastocytose est une grosse cellule de I3 à 22 mus de diamètre, parfois fuselée ou en navette, rarement étoilée, présentant alors des prolongements cytoplasmiques très étirés.

Elle doit son nom à l'esprit humoristique de EHRLICH qui, primitivement, les avait comparées aux petits cochons allemands, nourris de faînes ("mast" en allemand).

Le noyau y est toujours unique, situé au centre du cytoplasme, arrondi ou ovale, mesurant entre 6 et II mus, le plus souvent petit (7 mus), riche en chromatine (type B de HOLMGREN), rappelant celui du lymphocyte, rarement volumineux et pauvre en chromatine (type A), comme dans les cellules du mésenchyme, et qui serait le signe de jeunesse de la cellule.

BLOOM y observe I à 2 nucléoles au microscope électronique.

Le cytoplasme est chromophobe et rempli de granulations, que les colorants histologiques habituels, comme l'hématéine-éosine ne peuvent mettre en évidence, et dont la taille et le nombre augmentent quand la cellule vieillit.

Les mitochondries sont rares et peu distinctes, et l'appareil de Golgi est exceptionnel.

La membrane cellulaire est très fine. (50 à 60Å)

Les granulations sont régulièrement sphériques, monomorphes, plutôt petites, d'un diamètre de 0,I à 0,5 mus. Elles sont tassées dans le cytoplasme, masquant la structure fondamentale et parfois le noyau. Au May-Grünwald-Giemsa, elles sont basophiles, c'est-à-dire violet foncé, parfois presque noires.

Au bleu de toluidine en solution saturée dans le méthanol, elles révèlent leur métachromasie, en prenant une coloration rouge violacé, tandis que le noyau est les autres éléments de la cellule gardent une couleur bleu pâle. De même, en présence de thionine, elles prennent une teinte rouge, et en présence de safranine, une teinte orangée.

Leur solubilité dans l'eau à été démontrée par EHRLICH. Dans l'ensemble, elles sont moins solubles dans l'eau que les grains des leucocytes basophiles, chez l'homme tout du moins.

Très souvent, comme le notait RANVIER, ces grains sont extra-cellulaires, isolés ou en amas, plus ou moins proches des cellules d'où ils ont été expulsés, ainsi que le prouve la présence, dans le cytoplasme de ces cellules, de vacuoles qui représentent l'image "en négatif" des granulations expulsées. Ce phénomène est décrit sous le nom de "dégranulation", dont nous verrons plus loin la signification. La cellule prend alors un aspect de petite masse, avec un noyau pycnotique.

Au microscope électronique, les granules sont denses, vaguement réticulaires, avec parfois des figures filamenteuses concentriques et une structure lamellaire périodique.

- Filiation cellulaire.

Elle est évidemment contrée sur la recherche d'éléments jeunes. Or, on n'observe jamais de figures de mitose, même dans les cas de mastocytose malignes,qui caractériseraient un état intermédiaire. Mais on peut supposer néanmoins qu'il existe des cellules primitives, dans lesquelles ne sont pas individualisées de granulations avec les procédés tinctoriaux habituels.

Selon BESSIS (1954), l'origine des mastocytes serait histogénétique et ils auraient un point de départ histioblastique. Les deux types A et B de HOLMGREN représenteraient alors deux stades évolutifs. Les histiocytes peuvent, en effet, développer des granu-

lations cytoplasmiques et se transformer en mastocytes (DOWNEY, HERZOG). De même, les fibroblastes peuvent aussi se transformer en mastocytes (BATES, I935 - HISSARD, I950).

A l'inverse, les mastocytes, dans certaines conditions sont susceptibles de se transformer de nouveau en fibroblastes et en cellules conjonctives.

Il faut remarquer ici, que les mastocytes sont particulièrement nombreux, à l'état normal, dans les éléments conjonctifs sous cutanés, les membranes synoviales, le tractus digestif, l'épiploon, les feuillets pleuro-péricardiques, généralement groupés autour des vaisseaux. Par contre, à l'état normal, ils sont absents dans la plupart des viscères pleins (foie, rate, reins, etc.), et également dans les cartilages et l'os.

Il semblerait donc que, dans certaines conditions pathologiques, telles que les réactions inflammatoires, le nombre des mastocytes augmente : c'est le cas de l'urticaire, de l'eczéma, du lupus érythémateux, de la scérodermie, et naturellement de l'urticaire pigmentaire.

Mais les mastocytes sont également en nombre accru dans les tissus conjonctifs où se développent des tumeurs bénignes (fibromes, lipomes), ou malignes (sarcomes). Le badigeonnage de la peau avec des hydrocarbures cancérigènes provoque également leur développement, mais leur rôle n'y est pas encore éclairci.

Le développement mastocytaire peut parfois prendre lui-même un aspect tumoral (mastocytome).

A l'inverse, en présence de cortisone, de colchicine, c'est à-dire d'anti-inflammatoires majeurs, le nombre de mastocytes diminue, leur cytoplasme devient vacuolaire et les granulations coalescentes. Par contre, les radiations X provoquent d'abord une dégranulation et une raréfaction des mastocytes, qui se multiplient ensuite de nouveau. Les radiations atomiques provoquent l'apparition d'une masto-

cytose sanguine (ELLIS).

- Diagnostic différentiel;

Il se pose essentiellement avec les éléments de la lignée granuleuse basophile, dont l'abouttissant est le polynucléaire basophile, ou "blut mastzellen" des auteurs allemands.

Nous n'insisterons pas sur ses caractères différentiels. Disons simplement que leur taille est plus petite, le cytoplasme discrètement basophile, le noyau central, polylobé, occupant les 2/3 de la surface cytoplasmique, avec de grosses granulations de 0,5 à I mus, rondes, éparses, basophiles, mais également métachromatiques. Son origine est myéloïde.

Cependant le diagnostic est parfois difficile avec les éléments précurseurs de la lignée.

III - ETUDE CYTOCHIMIQUE DES MASTOCYTES.

Nous ne ferons que résumer les connaissances actuelles en ce qui concerne les nombreux composés extraits des mastocytes.

I - MUCOPOLYSACCHARIDES.

a) Héparine.

L'héparine est un mucopolysaccharide acide polysulfaté de grand poids moléculaire, dont les propriétés tinctoriales, comme celles des esters polysulfuriques complexes de poids moléculaire élevé, ont été découvertes en I935 par LISON. Ils se colorent électivement en rouge violacé par les dérivés de l'aniline, dont le bleu de toluidine.

JORPES (I936), d'une part, HOLMGREN et WILANDER (I937), d'autre part, utilisent ces propriétés pour mettre en évidence l'héparine dans les mastocytes, en remarquant que les granulations mastocytaires et l'héparine ont les mêmes propriétés tinctoriales.

On peut remarquer d'ailleurs la distribution particulière-

ment fréquente des mastocytes dans les régions périvasculaires, et le terme d'héparinocyte insiste bien sur le caractère secrétoire de ces cellules.

L'héparine est fixée sur les granulations par un mécanisme encore mal connu, où l'histamine semble avoir un grand rôle. Tout se passe, en effet, comme si à l'état normal, l'héparine et l'histamine étaient susceptibles de former un complexe dans lequel chaque composant inhiberait l'autre. C'est ce qui resort des travaux de MAC INTOSH (I54) et de GERENDAS (cité par RUKAVINA).

Certes, il est difficile de démontrer que l'histamine est fixée à l'héparine au sein des granulations mastocytaires, de même qu'il est difficile d'affirmer que l'héparine et l'histamine sont contenues dans les mêmes granulations. Cependant, il n'est pas interdit de penser, avec MAC INTOSH, que de nombreuses substances basiques ayant une affinité pour l'héparine viennent s'accumuler dans les mastocytes, pour former avec elle un composé instable, pharmacologiquement inerte. JULEN (I37) émet l'hypothèse que l'héparine est localisée à la surface des granules mastocytaires, et qu'en présence de libérateurs basiques, l'héparine se trouve libérée.

Quoiqu'il en soit, l'héparine présente dans les mastocytes s'y trouve sous forme d'un précurseur monosulfaté, incomplètement estérifié et d'activité anticoagulante faible ou nulle, comme si, dans le mastocyte, la polymérisation de l'héparine ne pouvait s'y produire.

L'héparine a de très nombreuses propriétés, dont certaines sont bien connues :

- c'est le cas de l'effet anticoagulant et antiathéroscléreux, qui est utilisé en thérapeutique. A ce sujet, on peut remarquer, avec HOLMGREN, que le nombre de mastocytes contenus dans les espaces périvasculaires diminue quand l'âge du sujet s'avance. On entrevoit ici le rôle que l'épuisement mastocytaire pourrait jouer dans la génèse de l'athérosclérose.
- une propriété très voisine de l'héparine s'exerce sur le métabolisme

lipidique : selon ASBOE-HANSEN, le nombre de mastocytes augmente au cours de la mobilisation des dépôts graisseux, ce phénomène étant en partie sous la dépendance de l'acide hyaluronique.
- l'héparine intervient également dans la genèse du choc, et possède encore bien d'autres propriétés :
- elle réduit le titre d'isoagglutinines du sérum,
- interferre avec les systèmes enzymatiques généraux,
- agit sur les protéines et les lipoprotéines plasmatiques
- et exerce une pression osmotique basse en solution aqueuse.

A côté de ces propriétés connues depuis plusieurs années, il en est d'autres que l'on commence seulement à entrevoir.

La première d'entre elles est l'effet diurétique de l'héparine. MAJOOR a démontré que l'injection d'héparine entraîne, 36 à 48 heures après, une diurèse sodée, qui persiste 48 heures après l'arrêt du traitement (155). Cette action serait sous la dépendance de la glande surrénale. En effet, sous traitement héparinique prolongé, si l'élimination urinaire de 17 Cetostéroides et de 11 Hydroxystéroides n'est pas modifiée, on constate par contre une chute de l'aldostéronurie qui est constante. Un cas mortel d'hypoaldostéronisme induit par un traitement héparinique trop prolongé est même décrit par MAJOOR (155).

L'effet des héparinoïdes de synthèse est identique, mais uniquement dans le cas de composés suffisamment polymérisés. Cependant, l'effet ne serait pas seulement hormonal, et chez le Rat soumis à un traitement héparinique pendant 10 jours, on constaterait l'existence de lésions des glomérules rénaux.

La deuxième propriété récemment mise en évidence est l'action ostéoporosante de l'héparine.

Dans une étude portant sur 117 patients traités de façon prolongée par héparine sous cutanée, GRIFFITH (105) a démontré la relation étroite qui existait entre l'usage prolongé de l'héparine, et le développement de l'ostéoporose, dans certaines conditions.

Cette ostéoporose, constatée radiologiquement, et prouvée histologiquement, aboutit chez 6 malades, sur un lot de 10 recevant chaque jour 15 000 u. ou plus d'héparine sous cutanée, à des fractures spontanées des côtes et du rachis. L'âge des malades s'établit entre 25 et 71 ans. Chez les autres sujets, recevant moins de 10 000 u. par jour, il n'y eut pas d'apparition de l'ostéoporose. Il intervient donc, de toute évidence, une notion de dose-seuil, et éventuellement de durée, dans l'installation de cette ostéoporose.

Les biopsies osseuses, pratiquées sur 2 malades, montraient une matière osseuse molle, opposant peu de résistance à la coupe. La moelle osseuse comprenait quelques plasmocytes matures en petit nombre. La structure osseuse était celle rencontrée dans les ostéoporoses. Il n'a pas été cherché de mastocytes.

Ces travaux sont confirmés peu après par JAFFE (128) qui constate des faits identiques chez d'autres malades.

De son côté, STINCHFIELD (cité par GRIFFITH) observe qu'il existe chez le Rat une relation certaine entre l'administration d'héparine et le retard de consolidation des fractures expérimentales.

Le mécanisme de cette ostéoporose est encore discuté. Le choix s'offre entre l'inhibition de la formation osseuse, comme le suggère le travail de STINCHFIELD, ou l'accroissement de la résorption osseuse, soit par action directe de l'héparine, soit par l'intermédiaire des fonctions parathyroïdiennes.

Chez les malades de GRIFFITH, les tests de fonctionnement parathyroïdien étaient normaux, ainsi que les épreuves de réabsorption tubulaire rénale. Le taux de biosyntèse mesuré in vitro était un peu plus élevé que normalement. L'auteur en conclut, par exclusion, que l'héparine a un effet de stimulation directe sur le système responsable de la résorption osseuse chez l'homme.

Chez le Rat, on a pu montrer que l'activité collagènolytique de l'homogènat de cellules osseuses était 2 à 4 fois plus élevé chez les animaux maintenus 10 jours avec un temps de coagulation allongé

à 3 fois sa valeur initiale par de l'héparine. Ce fait suggère qu'il existe une diminution de la stabilité des corps "lysosome like" des cellules osseuses, qui contiennent une collagènase, en présence d'héparine. STINCHFIELD pense, en outre, qu'il se produit une modification de la matrice osseuse, dans sa composition mucopolysaccharidique, sous l'influence de l'acide chondroïtine sulfurique, dont les effets sont presque identiques à ceux de l'héparine, et qui se trouve en grande quantité dans la substance osseuse.

On conçoit donc, en conclusion, que les mastocytes, en raison de leur pouvoir secréteur en héparine, prennent là toute leur signification pathologique.

b) Acide hyaluronique.

C'est un mucopolysaccharide non estérifié, qui a été mis en évidence dans le mastocyte par ASBOE-HANSEN, à partir de ses propriétés métachromatiques, et qui est très proche de l'héparine, dont il a les mêmes précurseurs (glucosamine et acide glycuronique). ASBOE-HANSEN le retrouve en très grande quantité dans les urines concentrées d'un enfant atteint de mastocytose bulleuse, alors qu'il n'y retrouve pas de mucopolysaccharides acides.

Ce corps, et les composés voisins, appelés "héparin like", ont une teneur tissulaire parallèle au nombre de mastocytes, et seraient susceptibles, dans certaines conditions, de se convertir en héparine dans les mastocytes.

Mais le rôle essentiel de l'acide hyaluronique nous paraît être l'action fibriogènétique que ce composé exerce au sein des tissus. Ce rôle serait également tenu par l'héparine. Mais nous pensons que la formation des fibres collagènes est d'avantage en rapport avec la présence d'acide hyaluronique, qui peut intervenir dans la cicatrisation tissulaire en concurrence avec les autres constituants mastocytaires, dont l'héparine.

c) Acide chondroïtine sulfurique.

Egalement de nature polysaccharidique, et également isolé

du mastocyte par ASBOE-HANSEN, c'est un composé voisin de l'acide hyaluronique et de l'héparine, dont il a des propriétés voisines.

On le trouve avec une certaine abondance dans le cartilage.

Il pourrait intervenir dans la modification de la matrice osseuse au cours de certaines ostéoporoses.

2 - HISTAMINE.

Elle a été mise en évidence par RILEY (1953 - 1959) (204) et par BENDITT (1961) (25). Très solidementfixée au sein des mastocytes, sa libération nécessite une "dégranulation" complète, qui libère du même coup l'héparine.

C'est l'histamine qui est responsable d'une partie des troubles ressentis par le malade : urtication, prurit, "flush", etc...

Le mécanisme par lequel l'histamine se retrouve dans le mastocyte a été bien étudié. Chez de nombreuses espèces, dont le chien, les mastocytes possèdent une histidine-décarboxylase capable de convertir l'histidine en histamine. Il parait probable que cette enzyme existe aussi chez l'homme, et, en outre, qu'elle est spécifique et ne peut agir que sur l'histidine, ainsi que l'a montré l'étude de l'histidine marquée au C14 (DEMIS (71)).

Le catabolisme de l'histamine aboutit à de nombreux composés, dont les principaux sont :
- l'acide 1-4 Méthyl imidazol acétique (MeImAA)
- l'acide imidazol acétique (ImAA)
- l'acide ribosyl imidazol acétique

qui se retrouvent dans les urines (DEMIS).

Chez les malades atteints de mastocytose, l'histaminurie est considérablement augmentée (Obs. 33 - 34 - 35 - 36 - 37), soit sous forme d'histamine libre, soit sous forme d'un métabolite. Le problème était de savoir si cette augmentation de l'histaminurie était due :

- à une surproduction d'histamine à partir de l'histidine.
- à un blocage de la dégradation de l'histamine

- ou à la présence de mastocytes en surnombre dans l'organisme.

Les travaux de DEMIS (7I) ont clairement démontré que cette dernière hypothèse était la plus satisfaisante, et on peut conclure que chaque mastocyte fabrique et emmagasine son stock normal d'histamine, la diffusion cellulaire étant seule responsable de la surcharge de l'organisme en histamine.

Cette notion a un intérêt pratique : on a pu calculer que dans la forme purement cutanée de la mastocytose, la quantité d'histamine présente dans les tissus envahis ne représente pas plus du double de la quantité normalement trouvée. Dans les formes les plus étendues, la totalité de l'histamine qui s'y trouve est sans rapport avec les quantités d'histamine trouvées dans les urines au cours des atteintes systémiques ou osseuses. On peut en conclure que l'existence d'une histaminurie élevée traduit très certainement l'extension systémique du processus mastocytaire, et doit faire porter l'examen sur les organes susceptibles d'être atteints (foie, rate, ganglions et surtout os, par l'intermédiaire de l'examen radiologique).

L'élévation du taux urinaire d'histamine est donc, en quelque sorte, le signe biologique essentiel de la mastocytose systémique.

3 - SEROTONINE.

On a pu l'isoler à partir du mastocyte du Rat et de la Souris, mais la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître qu'elle n'existe pas dans les mastocytes humains.

4 - AUTRES COMPOSES.

Ils sont encore très nombreux dans le mastocyte :

- protéines et glycoprotéines
- polysaccharides autres que l'héparine
- phospholipides - ribonucléotides

y ont été individualisés.

Par ailleurs, l'équipement enzymatique y est fort complexe, et on a pu noter la présence de phosphatases, acides et surtout alcalines, de lipases, de peroxydases, d'enzymes proches de la trypsine et de l'α-chymotrypsine, dont la signification ne paraît pas particulière à ces cellules.

III - ROLE DU MASTOCYTE.

A la lumière de ces travaux, le rôle du mastocyte dans la pathologie peut être entrevu.

Le rôle nutritionnel proposé par EHRLICH n'est pas retenu à l'heure actuelle, et il paraît improbable que les mastocytes aient seulement un rôle dans le stokage et l'élimination des métabolites excédentaires. (ARVY).

Par contre, les deux composants majeurs, l'héparine et l'histamine, ont une activité qui apparaît de plus en plus importante.

A côté de l'action anticoagulante, antiathéromateuse et clarifiante de l'héparine, action qui a été étudiée par de nombreux auteurs et qui semble en rapport direct avec le nombre de mastocytes contenus dans les espaces périvasculaires, les mastocytes interviendraient également dans le mécanisme du choc, par l'intermédiaire à la fois de l'héparine et de l'histamine. Il faut noter d'ailleurs que l'histamine s'oppose à l'action anticoagulante de l'héparine, ce qui pourrait expliquer l'absence presque constante de phénomènes hémorragiques dans la mastocytose, en dépit de la grande quantité d'héparine contenue dans l'organisme. Par contre, en ce qui concerne les signes généraux de cette affection, l'action de l'héparine et de l'histamine semblerait plutôt se surajouter.

De son côté, l'acide hyaluronique aurait pour rôle essentiel selon ASBOE-HANSEN, d'assurer la défense du tissu conjonctif contre les phénomènes infectieux et tumoraux. En effet, l'acide hyaluronique serait susceptible de diminuer la perméabilité du tissu conjonctif,

et, par ce moyen, d'empêcher la diffusion lésionnelle. Dans certains cas, le mastocyte serait même capable de phagocytose.

L'un des tous premiers rôles attribués ainsi au mastocyte est donc une action cicatrisante (RILEY). Cette action nécessite la "dégranulation" du mastocyte.

Ce phénomène reste cependant mal expliqué. Selon RILEY (201 - 202 - 203), la dégranulation mastocytaire interviendrait dans les tous premiers stades des réactions inflammatoires, avec d'abord une libération d'histamine, qui stimulerait l'activité des cellules conjonctives et provoquerait une vasodilatation locale, permettant aux colloïdes plasmatiques d'atteindre la zône tissulaire lésée. Grâce à la présence de ces colloïdes, des cellules conjonctives, activées par l'histamine, pourraient phagocyter les granules mastocytaires éjectées dans les espaces intercellulaires au cours du phénomène de dégranulation. Une certaine quantité de substances polysaccharidiques rapidement utilisable serait ainsi mise à la disposition des cellules conjonctives pour répondre à leurs premiers besoins en cas d'urgence. En particulier, l'enrichissement de la substance fondamentale en acide hyaluronique nécessaire à la fibrillogénèse, favoriserait la réparation cicatricielle. L'héparine interviendrait pour son compte comme obstacle à la multiplication cellulaire.

On conçoit très bien qu'au cours des mastocytoses, les capacités de phagocytose des cellules conjonctives, vis-à-vis des granulations mastocytaires, se trouvent rapidement dépassées devant le nombre considérablement augmenté des granulations libérées.

On conçoit également que l'ACTH et la cortisone, agissant en tant qu'anti-inflammatoires, aboutissent à la diminution du nombre de mastocytes, dont le rôle leur est opposé.

Au niveau de l'os, nous avons vu comment l'activité héparinique pouvait aboutir à un état d'ostéoporose grave, par hyper-résorption osseuse selon toute vraisemblance.

Mais on peut observer, comme l'ont fait TEICHERT (234), REMY (I97) et LENNERT (I46 - I47), que partout où il y a des mastocytes se produit une induction de travées spongieuses conduisant à la fibrose pure et simple, et à la formation de tissu conjonctif. Ceci découle, dans une certaine mesure, de ce que nous savons sur l'origine histiocytaire des mastocytes. Il faut se souvenir également qu'il existe de nombreux points communs entre les mastocytes et les fibroblastes : même forme fuselée, commune nature des sécrétions mucopolysaccharidiques, commune tendance à donner des formes immatures et des réseaux de cellules interconnectées. BAECKELAND (I3) a pu réaliser des cultures de mastocytes d'origine péritonéale. Dans certaines conditions de culture (utilisation du milieu de culture lui-même comme liquide de lavage péritonéal), les mastocytes survivent 3 à 4 jours, puis il se produit la formation d'un "voile" flottant sur la préparation, tandis que le nombre de mastocytes diminue. Au bout de quelques jours, le voile subsiste seul, et il se trouve constitué uniquement de fibroblastes, qui entrent en mitose et se multiplient.

En présence d'acide chondroïtine sulfurique, les mastocytes sont beaucoup plus abondants, survivent plus longtemps et se transforment en cellules fusiformes sans former de "voile". Les résultats sont identiques en présence d'acide hyaluronique.

Par contre, la survie des mastocytes est inversement proportionnelle à la teneur en héparine du milieu de culture, et, en solution saturée, les mastocytes ne se dégranulent plus, comme s'ils avaient perdu leur raison d'être : la production de mucopolysaccharides. - ou comme s'il se produisait un état d'équilibre entre le milieu de culture et les cellules.

Que peut-on conclure de ces expériences ?

Il semble acquis que l'aboutissement normal du mastocyte vieilli soit la transformation fibroblastique.

Cette transformation ne paraît pouvoir se produire que si

le mastocyte s'est dégranulé, c'est-à-dire s'il a expulsé dans le milieu extérieur son stock d'histamine (agent inflammatoire), et de mucopolysaccharides (agents cicatrisants).

A l'état normal (premier milieu de culture), ce vieillissement se produit très vite (3 à 4 jours) et la métaplasie fibroblastique s'accompagne de la formation d'un tissu cohérent ("voile" formé d'une trame collagène et de fibroblastes).

En présence de mucopolysaccharides, par contre, il apparaît évident que le mastocyte se trouve en état d'équilibre avec le milieu extérieur, équilibre qui est obtenu pour une dose-seuil. A partir de ce moment, le mastocyte semble garder son potentiel mucopolysaccharidique propre en réserve, et ne se transforme pas en fibroblaste. Ce phénomène est optimum en présence d'héparine.

Quand la dose-seuil n'est pas atteinte, ou quand le milieu est formé de polysaccharides insaturés, tels que l'acide chondroïtine sulfurique, tout se passe comme s'il manquait un facteur extérieur, nécessaire à la formation d'un tissu cohérent.

On peut imaginer que ce facteur est constitué par le processus inflammatoire créé par la libération d'histamine. En présence d'acide chondroïtine sulfurique ou d'acide hyaluronique seuls, il n'est pas interdit de penser que l'histamine forme un nouveau complexe d'activité nulle, qui n'empêche pas la libération d'héparine par le mastocyte, mais qui lui fait perdre toute signification, puisque survenant sur un terrain non préparé.

Quoi qu'il en soit, le phénomène primordial , pour que la transformation fibroblastique du mastocyte ait lieu, paraît être, de façon évidente, la dégranulation. Empêcher la dégranulation mastocytaire serait du même coup, empêcher la production d'une fibrose tissulaire.

D E U X I E M E P A R T I E

LES LESIONS MASTOCYTAIRES.

I - LESIONS MASTOCYTAIRES CUTANEES ET VISCERALES.

A - MASTOCYTOSE CUTANEE.

La lésion typique de l'urticaire pigmentaire est remarquable par son uniformité histologique.

Elle consiste en une infiltration dense de mastocytes, dont les granulations sont facilement reconnaissables par leur métachromasie en présence de bleu de toluidine. Des granulations sont souvent visibles à l'extérieur des cellules, et elles paraissent plus fréquentes dans les mastocytoses diffuses.

A la périphérie de ces infiltrats, on trouve des cristaux d'hématine et des amas de pigments ferriques. Mais la pigmentation mélanique, qui surcharge la basale épidermique et le derme, domine, et c'est elle qui donne sa coloration brun-jaunâtre à la lésion. Ce dépôt mélanique est peu important dans les mastocytoses diffuses.

Parfois, on note une légère réaction oedèmateuse, quand la lésion a été prélevée après irritation locale (urtication).

B - LESIONS VISCERALES.

Tous les organes du système réticulo-endothélial peuvent être atteints. Mais en fait, les rapports d'autopsie présentés par différents auteurs montrent qu'il est peu d'organes qui ne puissent être atteints.

I - Au niveau des éléments du système réticulo-endothélial.

- Foie : on assiste le plus souvent à un élargissement des

espaces portes, qui sont infiltrés de cellules monocytaires, parmi lesquelles on reconnaît de nombreux mastocytes. On retrouve également des mastocytes dans les sinusoïdes et au voisinage des veines centro-lobulaires.

Parfois les cordons cellulaires sont désorganisés et on observe une réaction conjonctive plus ou moins importante.

- Rate : elle est le plus souvent très infiltrée, avec des îlots denses de mastocytes envahissant la pulpe et la capsule, sans organisation particulière, bien que, là encore, les mastocytes soient plus abondants autour des veinules.

- Ganglions lymphatiques : leur structure peut être préservée. Dans la plupart des cas, le tissu lymphatique est plus ou moins détruit, remplaçé par une infiltration monocytaire, parmi laquelle on observe des mastocytes en nombre variable ;

2 - Au niveau des autres organes : on assiste à une infiltration mastocytaire diffuse qui envahit avec une intensité variable les reins, le pancréas, le myocarde, parfois l'épicarde, la sous-muqueuse des grosses bronches et le tissu péribronchique. L'infiltration est retrouvée également dans les différentes couches de l'estomac, de l'intestin, des surrénales et même des tissus oculaires.

Au niveau des vaisseaux, la prolifération mastocytaire prend un aspect particulier, qui, dans une observation de SCHORR (22I), évoque une panartérite oblitérante. On observe en effet dans les éléments biopsiques des groupes de vaisseaux sanguins dont la lumière est partiellement ou totalement obstruée, avec un épaississement intimal ou mural infiltré de lymphocytes, de leucocytes, de cellules plasmocytaires et d'un petit nombre de mastocytes. Ces altérations peuvent prendre un caractère diffus, et l'on conçoit la gravité de telles lésions au niveau du myocarde, du cerveau, des reins, etc.. qui ajoutent à l'infiltration mastocytaire systémique une pathologie obstructive vasculaire.

II - LESIONS MASTOCYTAIRES OSSEUSES.

A - ETUDE ANALYTIQUE.

Nous avons retenu dans la littérature 8 observations, dont la nôtre, comportant une biopsie osseuse ou un examen histologique sur prélèvement nécropsique, qui semblent significatifs de la lésion mastocytaire osseuse.

OBSERVATION N° I6 : SAGHER - LIBAN - UNGAR - SCHORR.

Après autopsie :

- voûte crânienne : épaississement très important de la compacte, composée de plusieurs couches d'os lamellaire. La diploë était formée par un réticulum de travées épaissies, composées d'os lamelleux légèrement basophile, ailleurs de minces couches d'os fibrillaire. Plusieurs espaces médullaires étaient remplis de mastocytes, partie dans le tissu conjonctif lâche, partie dans le tissu conjonctif dense. D'autres espaces médullaires étaient complètement fibrosés, et quelques cellules monocytiques y étaient observées. La quantité et la coloration des granules dans les mastocytes était variable ; dans plusieurs cellules, elles étaient nettement métachromatiques, et remplissaient totalement le cytoplasme ; dans d'autres, elles étaient orthochromatiques ou métachromatiques, et peu nombreuses. Dans quelques cas, les granules étaient dispersés et extra-cellulaires.

- Vertèbres lombaires : plusieurs des trabécules épaissis étaient constitués d'os mature ou immature ; le plus souvent, on trouvait un noyau mince d'os mature, sur l'un ou les deux côtés duquel un os immature basophile ou un os de structure fibrillaire était apposé en couches de taille variable. A plusieurs niveaux, l'os immature formait des nodules arrondis ou des bourgeons, parfois avec des supports d'os spongieux. L'os immature contenait de larges ostéocytes irréguliers dans leur taille et leur distribution, reposant sur une matrice de fibres basophiles. A plusieurs niveaux, la trabéculation de l'os

immature était limitée par une mince bordure d'os ostéoïde.

Les espaces médullaires étaient similaires à ceux du crâne et plusieurs étaient remplis de cellules mastocytaires ; d'autres étaient fibreux, et plusieurs contenaient un abondant matériel monocytique mélangé à un nombre variable de mastocytes. On observait également des mastocytes limitant des espaces vasculaires vides, et, sauf la présence de mégacaryocytes en petit nombre, on ne trouvait aucun tissu hémopoïétique dans les zônes d'infiltration monocytiques.

- Les côtes, les crêtes iliaques, présentaient le même aspect histologique que les vertèbres lombaires.

- La moelle osseuse du fût fémoral droit montrait une grande zône de tissu fibreux, contenant à sa périphérie quelques petits trabécules de tissu spongieux mature ; nombre de capillaires présents dans le tissu fibreux étaient limités par une couche de mastocytes. Ici et là, les mastocytes étaient également présents dans la lumière ou la périphérie du capillaire. Quelques cellules monocytiques, et aussi quelques foyers de tissu hématopoïétique étaient observés, présentant des amas de monocytes, des cellules myéloïdes et des cellules rouges à différents stades de leur développement.

OBSERVATION N° I9 : STARK - VAN BUSKIRK - DALY.

Plusieurs fragments osseux d'une côte furent prélevés, fixés au Zenker-formol additionné de formaline à I0 %, et décalcifiés à l'acide trichloracétique. Les colorations à l'hématoxyline-éosine, au Giemsa-Walbach, au bleu de toluidine, au trichrome, et du réticulum, furent employées.

Les coupes osseuses révélaient une certaine conservation de l'architecture osseuse et médullaire. La principale anomalie était la présence de nombreuses lésions nodulaires, franchement granulomateuses, dans les espaces médullaires, la taille de ces lésions variant de quelques cellules à un champ entier au faible grossissement.

A l'occasion, une des plus grandes lésions montrait la résorption des spicules osseux adjacents, avec une bordure dentelée, irrégulière, sans ostéoclastes.

Les cellules constituants la masse de ces lésions étaient minces, fusiformes, ou d'aspect étoilé. Le noyau était arrondi, ou, plus souvent, allongé, avec une chromatine légèrement colorée. Parmi ces cellules, un délicat réseau fibrillaire était présent, qui paraissait se confondre avec le cytoplasme cellulaire. Ces cellules montraient relativement peu de modifications dans la taille et la coloration nucléaires. Quelques éosinophiles étaient présents dans certaines lésions. Par l'hématoxyline-éosine, les mastocytes pouvaient difficilement être identifiés. Par la préparation de Giemsa-Wolbach et le bleu de toluidine, cependant, une grande proportion de cellules contenait un nombre variable de fines granulations cytoplasmiques basophiles, et avait l'apparence typique des mastocytes. On notait de nombreuses formes transitionnelles entre les cellules fusiformes et les mastocytes typiques.

Les colorations du réticulum faisaient ressortir un riche réseau finement ramifié autour des groupes cellulaires, mais non autour de chaque cellule. Le trichrome permettait de voir de fins processus cellulaires joignant les cellules entre elles. Les fibres collagènes étaient relativement peu visibles, et dans les lésions les plus petites faisaient même entièrement défaut. Cependant, autour des plus grandes lésions, une formation modérée de collagène était observée, qui se confondait parfois imperceptiblement avec la bordure ostéoïde sur les spicules osseux. Aucune lésion ne montrait de signes de nécrose, et aucune cellule géante multinuclée n'était visible.

OBSERVATION N° 2I : ZAK - COVEY - SNODGRASS.

Biopsie de crête iliaque : la moelle osseuse ne montre aucun signe d'affection hématologique ou de cancer secondaire, les seules anomalies étant, sur les préparations, une importante éosinophilie

avec hypochromie.

Outre la présence d'un nombre normal de mastocytes matures, fréquemment disposés autour des vaisseaux médullaires, la biopsie osseuse a montré un infiltrat de cellules mononuclées non granuleuses, remplaçant la moelle osseuse normale, et interprétées comme des cellules mastocytaires immatures ou post-matures (!). Des coupes supplémentaires découvrirent un nombre accru de mastocytes diffusément répartis.

OBSERVATION N° 38 : HAVARD - SCOTT.

- Premier échantillon : une section de moelle et de la partie interne du cortex cubital montrait une infiltration par des nappes de cellules fusiformes sans arrangement particulier, d'aspect uniforme, avec un noyau allongé, présentant souvent une striction en "ceinture" centrale. Le noyau se colorait légèrement avec l'hématoxyline, mais possédait une fine membrane nucléaire. Les cellules bordantes étaient mal individualisées, avec un cytoplasme éosinophile, et, dans de nombreux cas, granuleux. Ces granulations faisaient preuve de métachromasie avec des colorants tels que le bleu de toluidine, confirmant la nature mastocytaire de ces cellules. Mais seules quelques unes d'entre elles, cependant, avaient l'aspect de mastocytes matures ; on pouvait y voir des formes transitionnelles entre celles-ci et les formes prédominantes, constituées de cellules fusiformes légèrement granuleuses.

Une coupe de la corticale osseuse montrait une couche de néoformation osseuse sous-périostée, bien individualisée, courant tout au long du spécimen.

D'aspect lamellaire, son apparence faisait penser qu'il était en place depuis quelques temps. Les espaces vasculaires de l'os nouveau, ainsi que les espaces haversiens du cortex primitif, montraient une infiltration périvasculaire par des mastocytes. Près du centre du spécimen, il y avait une interruption dans la continuité du cortex primitif, qui était comblée par une néoformation osseuse du même type que celle que l'on observait sous le périoste ; l'aspect évoquait la répa-

ration d'un trait de fracture à cet endroit.

- Deuxième échantillon : une coupe de la crête iliaque montrait une infiltration des espaces médullaires par des mastocytes, de maturité variable, similaires à ceux qui étaient observés dans la moelle cubitale. Des petits îlots de moelle primitive subsistaient, dans lesquels les cellules constituantes paraissaient normales, exception faite de la présence de quelques cellules mastocytaires isolées et matures.

En plusieurs endroits, l'infiltration mastocytaire avait donné lieu à une fibrose des espaces médullaires ; à ces endroits, les mastocytes en nombre réduit, étaient mélangés avec des cellules plus allongées, ayant les caractères des fibroblastes. Une préparation argentaffine montrait un nombre accru de fibres mastocytaire.

L'échantillon osseux lui-même était tout à fait anormal ; la trabéculation était de forme irrégulière et considérablement plus épaisse que dans l'os sain. Bien qu'une érosion ostéoclasique puisse être vue dans quelques champs, la sclérose osseuse dominait de toute évidence, et les travées épaissies visibles consistaient en petits fragments de structure osseuse primitive incrustés dans une matrice osseuse neuve, acellulaire, de type lamellaire, mais d'aspect plus irrégulier que les lamelles osseuses de l'os adulte normal.

OBSERVATION N° 47 : BENDEL - RACE.

Pièce chirurgicale (tibia) : l'examen microscopique montrait un épaississement du cortex, formé en majorité d'os dense, réactionnel. On notait une fibrose considérable de la moelle, avec une néoformation osseuse minime. L'aggrégation dense des cellules médullaires était remarquable par la présence de granulations métachromatiques intracytoplasmiques, entourant le noyau, et dans les espaces intercelluaires adjacents.

Avec les colorations au brun de Bismarck, de Giemsa et de

Gram, l'infiltration dense de la moelle osseuse se révélait constituée de nombreuses cellules mesurant 8 à 10 mus de diamètre, de forme variable, étoilées, fusiformes, ovales, polygonales, ou cubiques. Le noyau était arrondi ou ovale, rarement dentelé. On visualisait parfois une large bande cytoplasmique autour du noyau. Les granulations étaient grossières et masquaient parfois le noyau par leur densité.

OBSERVATION N° 49 : SCHORR - LOEWENTHAL - BERLIN - RABINOWITZ.

Biopsie de crête iliaque : l'examen histologique du matériel biopsique révélait un épaississement de la trabéculation osseuse avec fibrose médullaire, ainsi qu'une activité ostéoblastique modérée. Les espaces médullaires osseux révélaient la présence d'un petit nombre de mastocytes, mais en raison de la décalcification du tissu osseux (par l'acide nitrique) ces mastocytes ne pouvaient être mis en évidence de façon satisfaisante. Le diagnostic fut celui de fibromyélosclérose.

Ce sujet avait, par ailleurs, une panartérite oblitérante, due, en fait, à l'oblitération des vaisseaux par une infiltration cellulaire comportant, entre autres, des mastocytes.

OBSERVATION N° 50 : BISMUTH - J. BERNARD - BOURDON - BARD - CHOQUET.

Biopsie osseuse (Pr. LIEVRE) : elle montrait un os spongieux à réseau très dense de travées épaisses, du fait d'une apposition intense avec maturation rapide de l'os nouveau. Les lignes d'apposition étaient très accusées et les ostéocytes fortement rétractés, souvent peu visibles. En de nombreux points, l'os très fortement involué montrait des ostéoblastes presque vides et prenait l'aspect d'un os mort.

Les espaces médullaires, en raison de l'apposition osseuse et de la largeur des travées, avaient une surface réduite. Ils étaient occupés par un espace hémopoïétique très modifié d'où les lipocytes avaient complètement disparu. Les cellules sanguines peu nombreuses y étaient disposées en petites collections dans un secteur limité de chaque espace, le reste étant occupé par des cellules du réticulum

souvent rangées radialement autour d'un vaisseau, ou par des histiocytes. La fraction hémopoïétique était aplasique (ce cas s'accompagnait d'une forte anémie).

Conclusion : aplasie médullaire portant sur toutes les figures sanguines au sein d'un os présentant une condensation extrême, dont l'aspect n'est pas sans évoquer ce qui s'observe dans l'ostéopétrose. Les colorations spéciales ne permettaient pas de retrouver des mastocytes, ce fait étant mis sur le compte d'une décalcification prolongée.

OBSERVATION PERSONNELLE.

Biopsie vertébrale réalisée dans le service du Professeur de SEZE :

- Cortex : la corticale interne est nettement plus mince que la corticale externe. Dans celle-ci, quelques vastes lacunes de résorption sont visibles, mais ne donnent pas l'aspect diffus de corticale spongieuse. L'os spongieux est raréfié et le trabéculum en partie disjoint.

Les marques de résorption des bords, qui sont irréguliers, avec des encoches plus marquées que normalement, sont nombreuses. A l'intérieur des travées, on note de très importants remaniements et des traces d'irrégularités. Les rares zônes ostéoïdes sont de très faible épaisseur.

- Moelle : le long des zônes de résorption, on remarque quelques foyers de fibrine, dans lesquels se rencontrent des mastocytes, parfois accolés dans une encoche.

Au niveau de la corticale externe, on observe de rares zônes de réaction périostéocytaires.

Dans l'ensemble, il y a moins de mastocytes que ne le laissait prévoir l'extension de la maladie.

- Conclusion : atrphie spongieuse discrète sans participation de la corticale. Hyper-résorption de surface bien plus importante que ne le

laissait prévoir le faible nombre de mastocytes, dont certains sont peu chromaffines.

Ostéoporose débutante de l'os spongieux, associée à un déséquilibre des phénomènes de résorption et de construction, en faveur du premier.

Mastocytose osseuse discrète.

B - SYNTHESE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

On est frappé, au cours de la lecture de ces compte-rendus anatomo-pathologiques, par l'uniformité de ces descriptions, qui contraste avec la diversité des symptômes radiologiques.

En effet, certaines biopsies se rapportent à un os d'aspect ostéoporotique (21 - Obs. pers.), les autres ont trait à un os dense, d'aspect scléreux (16 - 19 - 38 - 47 - 49 - 50). Mais quoi qu'il en soit, on y retrouve toujours deux phénomènes, étroitement intriqués, dont l'un domine plus ou moins l'autre, et qui sont la traduction, d'une part, de la destruction osseuse, et d'autre part, d'une néoformation osseuse.

D'une façon générale, l'architecture osseuse est grossièrement conservée, mais elle prend un aspect caricatural : les travées sont épaissies, irrégulières (16 - 38 - 49 - 50), faisant alterner l'os primitif avec une néoformation osseuse dans laquelle les ostéocytes sont rares, plus ou moins matures, parfois peu visibles (16 - 38 - 50). Parfois, l'os est très involué, les ostéoblastes sont absents, donnant l'aspect d'un os mort (50). Souvent, on y rencontre des amas fibrineux, des lésions nodulaires, - rappelant une image granulomateuse (16 - 19 - 38) - dans lesquelles presque toutes les descriptions font état de la présence de cellules fusiformes, minces, parfois étoilées, avec un noyau arrondi ou plus souvent allongé, d'allure nettement fibroblastique (19 - 38 - 47 - 49 - 50). Ces fibroblastes sont parfois peu matures, et on rencontre de nombreuses formes intermédiaires avec les mastocytes.

Ceux-ci sont d'abondance variable mais leur mise en évidence grâce aux colorations spéciales est en général facile, sauf après décalcification trop prolongée. (49 - 50 - Premiers échantillons personnels). Ils sont parfois dispersés, mais le plus souvent groupés en amas au sein même des travées osseuses, ou sur leurs bords.

On observe souvent un noyau d'os normal, servant de support à un os fibrillaire, d'aspect lamelleux, légèrement basophile, de nature fibroblastique (I6 - 38 - 50 - Obs. pers.)

Les bordures des travées sont frappantes par leur irrégularité, leur aspect dentelé, et par l'importance de la résorption des spicules osseux, qui contraste avec la rareté, ou parfois même l'absence d'ostéoclastes (I9). La bordure est parfois remplacée par une mince lame d'os ostéoïde, où des formations fibreuses viennent faire irruption(38).

Dans les espaces médullaires, l'infiltration mastocytaire est en général dense, et donne lieu à une fibrose plus ou moins importante, ou l'on distingue de très nombreux fibroblastes (I6 - I9- 38 - 47 - 49 - 50). Leur surface peut être augmentée (ostéoporose) ou réduite (ostéosclérose), et est occupée par des cellules du réticulum, parfois rangées radialement autour d'un vaisseau, ou par des histiocytes. BISMUTH note que les lipocytes ont complètement disparu de la surface médullaire (50).

Au total, la mastocytose osseuse donne lieu :

I - à un processus destructif, qui se situe,
- d'une part, au sein même des travées osseuses, qui s'amincissent, ne laissant parfois subsister qu'un noyau osseux mature, qui, ailleurs, ont gardé une architecture apparemment normale, mais d'où les ostéocytes ont disparu de façon plus ou moins complète,
- d'autre part, au niveau des bordures ostéoïdes, où s'observent des signes de résorption osseuses, avec amincissement de la bordure, aspect irrégulier et dentelé des spicules osseux, qui, à plusieurs endroits disparaissent complètement, malgré l'absence ou la rareté

des ostéoclastes.

2 - à une néoformation osseuse, constituée d'appositions lamellaires de nature fibroblastique, qui viennent s'accoler à la trame osseuse mature restante ; ces lamelles fibroblastiques se caractérisent par l'absence quasi constante d'ostéocytes, par leur disposition fréquente en nodules d'aspect granulomateux, par la présence fréquente de mastocytes disposés en amas au milieu des zônes fibrineuses.

Suivant l'importance de l'un ou de l'autre processus, la traduction clinique sera l'ostéoporose (si la destruction osseuse domine) ou l'ostéosclérose (si la fibrose est prédominante).

Dans les espaces médullaires, la prolifération mastocytaire donne lieu à une fibrose importante et qui parait constante.

III - HYPOTHESES PATHOGENIQUES.

Le processus qui aboutit à la formation de lésions osseuses dans les mastocytoses donne lieu à de nombreuses interprétations.

Un certain nombre de faits est à considérer :

- tout d'abord, la présence de mastocytes dans la moelle osseuse et dans les éléments du système réticulo-endothélial est un phénomène normal, et l'importance de la mastocytose médullaire a certainement été sous-estimée (MOREL et PERRIN (I69)).
- d'autre part, les causes mêmes de la prolifération mastocytaire, qu'elle soit cutanée ou systémique restent obscures. On a cru pouvoir classer cette affection parmi les maladies du systéme réticulo-endothélial, et on a fait remarquer (ELLIS) que les victimes des explosions atomiques avaient développé une mastocytose sanguine, avec présence d'un anticoagulant circulant de nature héparinique, suivant un processus analoque au développement d'une leucose. Mais on constate que, non seulement le SRE, mais pratiquement tous les organes, peuvent être envahis par les mastocytes, qui s'y conportent d'ailleurs d'une façon uniforme, en produisant du tissu collagène, et en se transformant

en fibroblastes.

On assiste en fait à ce phénomène, qui semble unique en pathologie, où une cellule se comporte indifféremment en cellule bénigne ou en cellule maligne, sans qu'il ait de modification de sa morphologie, de son processus reproductif, et, semble-t-il, de ses fonctions. L'aboutissement en est, en tous cas, une métaplasie fibroblastique desorganes intéressés, qui correspond à une involution fonctionnelle.

Rien ne prouve, actuellement, que cette prolifération mastocytaire soit d'origine héréditaire, ou de nature immunologique, bien que le terrain allergique de ces malades incite à considérer cette hypothèse comme possible. Une autre hypothèse consiste à inclure la mastocytose dans les connectivites, avec toutes les réserves qu'incite ce cadre trop vaste et un peu artificiel.

- enfin, en ce qui concerne la pathologie osseuse, nous devons à nouveau insister sur le fait qu'il n'existe aucun parallélisme entre le degré de l'intensité systémique et la présence de lésions osseuses. Ainsi, telle mastocytose très étendue, atteignant la plupart des viscères, n'entraine pas de lésion osseuse, alors qu'un mastocytome unique pourra s'accompagner d'une diffusion osseuse importante.

Les hypothèses pathogéniques doivent donc tenir pour fondamentale la présence de mastocytes dans les tissus osseux, puisqu'il semble bien qu'ils soient toujours présents, en dépit des difficultés parfois rencontrées pour les mettre en évidence après décalcification prolongée.

Dès I952, SAGHER insistait sur le rôle possible de l'héparine dans la génèse des lésions osseuses, en remarquant que l'acide chondroïtine sulfurique, présent dans l'os en grande quantité, avait des propriétés voisines de l'héparine, qui est aussi un polysaccharide mucoïtine sulfurique.

Plus tard, en I957, LOEWENTHAL écarte définitivement l'idée

d'un processus néoplasique, pour retenir plutôt l'hypothèse d'un phénomène d'origine inflammatoire (comme le suggèrent la disposition périvasculaire des mastocytes, la présence de lymphocytes, la prédilection pour le tissu conjonctif), ou d'une réticulo-endothéliose (en remarquant que les mastocytes semblent naître du tissu sous-endothélial des vaisseaux).

Actuellement, le rôle de l'héparine dans la détermination des lésions osseuses mastocytaires apparaît de plus en plus clairement.

L'hypothèse la plus satisfaisante, sur le plan pathogénique, est de penser qu'il se produit deux phénomènes successifs :

- dans un premier temps, l'héparine contenue dans les mastocytes médullaires et osseux, serait libérée au cours du phénomène de dégranulation, dont les causes déclenchantes semblent multiples. Cette libération d'héparine succède à la mise en circulation de l'histamine, qui lui est associée, et qui, de son côté, produit la symptomatologie que l'on connaît, et rend inflammatoire le milieu extracellulaire.

L'héparine ainsi libérée viendrait rompre l'équilibre existant entre les phénomènes de destruction et de construction osseuses, d'une part en libérant la collagénase contenue dans les ostéoblastes, d'autre part, en modifiant la structure protéique osseuse, peut être en association avec l'acide chondroïtine sulfurique. Cette activité ostéolytique est indépendante de l'action des ostéoclastes, dont le nombre peut diminuer pour compenser cette action destructrice exagérée. Cette activité s'exerce à la fois au niveau des bordures ostéoïdes, qui s'amincissent, et au niveau du tissu haversien, dont les travées s'amenuisent et dont les ostéocytes disparaissent progressivement.

Ce premier stade aboutirait à l'ostéoporose.

- dans un deuxième temps, les mastocytes qui se sont dégranulés sont dans les conditions requises pour se transformer en fibro-

blastes. L'héparine, contenue dans des granulations qui sont en trop grand nombre pour être phagocytés par les cellules conjonctives activées par l'histamine, continue son action ostéolytique, et, de plus, inhibe la reconstruction cellulaire osseuse.

De son côté, l'acide hyaluronique, qui se trouve également libéré au cours de la dégranulation, se trouve répandu dans une zône rendue inflammatoire par la présence d'histamine et d'héparine, et entreprend son activité réparatrice qui aboutit à la fibrillogénèse cicatricielle.

Ainsi se trouverait constituée une néoformation osseuse de nature essentiellement protéique, dans laquelle viendraient s'installer les fibroblastes, d'origine mastocytaire, en couches successives, à l'occasion des poussées de dégranulation.

On peut également supposer qu'au cours du premier stade, la destruction osseuse aboutit à la libération du calcium qui s'y trouve contenu. Or, chez ces malades, nous avons vu que le métabolisme phosphocalcique est toujours normal, de même que le fonctionnement rénal (qui est d'ailleurs favorisé par l'effet anti-aldostérone de l'héparine). La calciurie est toujours normale.

Ce calcium libre, au sein d'une trame protéique vierge, ne peut qu'avoir tendance à s'y fixer.

Ce deuxième temps pourrait ainsi aboutir à la formation d'une ostéosclérose.

Ces deux phénomènes pourraient ainsi se succéder dans le temps, et il n'est pas interdit de penser que cet os néoformé, de mauvaise qualité, puisse de nouveau être détruit au cours d'une nouvelle libération d'héparine.

De nombreux arguments pourront être objectés à cette théorie, et, à notre sens, le plus important concerne l'activité héparinique mastocytaire : en effet, on ignore si l'ester monosulfaté contenu dans les mastocytes a une activité ostéolytique identique au composé poly-

sulfaté qu'est l'héparine naturelle. Il est cependant plausible de penser que l'héparine mastocytaire se polymérise, soit immédiatement après sa libération, soit au contact des zônes rendues inflammatoires par l'histamine ou par un autre processus.

Ceci permettrait d'expliquer que, dans certains cas, on a pu observer des modifications des épreuves de coagulation sanguine chez des malades atteints de mastocytose, comme si la molécule d'héparine avait atteint un poids moléculaire suffisant pour avoir une activité anticoagulante.

Quoi qu'il en soit, notre hypothèse permettrait d'expliquer quelques particularités de la mastocytose osseuse, en particulier
- le caractère évolutif de la maladie, prouvé sur des examens radiologiques successifs, et qui semble se faire d'une façon uniforme vers la sclérose,
- de même, le caractère normal des bilans calciques au cours des mastocytoses osseuses, trouverait ici son explication ; il n'y a pas, en effet, de "sortie" du calcium dans cette affection, et ce fait, qui paraissait inexplicalbe au cours des ostéoporoses mastocytaires et héparinigues en général, trouverait une explication satisfaisante, dans le fait qu'il s'agit seulement d'une mise en mouvement du calcium au sein même de la trame protéique osseuse, entre l'os primitif et l'os néoformé, phénomène qui ne peut être saisi par les épreuves dynamiques actuellement utilisées.

IV - TRAITEMENT DE LA MASTOCYTOSE OSSEUSE.

Divers traitements ont été proposés, et utilisés. Aucun n'apparait satisfaisant, et les résultats invoqués par certains auteurs demandent à subir l'épreuve du temps, avant d'être jugés de façon définitive.

I - ACTH - Corticoïdes.

Leur emploi parait assez logique, si l'on se souvient que le

phénomène initial, dans les mastocytoses, est l'inflammation causée par les décharges d'histamine.

En fait, on a réservé leur utilisation aux formes leucémiques de mastocytoses. En coutre, deux arguments sont a opposer à ce traitement :

a) - certes, ils diminuent le nombre de mastocytes, mais au prix d'une dégranulation dont on entrevoit les dangers.

b) - d'autre part, ils viennent ajouter leur propre effet ostéolytique à celui de l'héparine, et l'on conçoit facilement que sur cette trame protéique où le calcium est si instablement fixé, cet effet puisse se trouver décuplé.

2 - Autres anti-inflammatoires;

Parmi ceux-ci, seule la colchicine a été utilisée, à cause du pouvoir de dégranulation qu'on lui connait.

L'effet thérapeutique a été nul, et, là encore, il faut insister sur les dangers de cette dégranulation qui aboutit à la fibrose.

3 - Antihistaminiques.

Ils paraissent indiqués dans les formes cutanées étendues, où le prurit et les phénomènes généraux sont importants.

Mais on peut se demander si, détruisant l'équilibre histamine-héparine, ils ne risquent pas d'aboutir, à long terme, à l'installation d'une ostéoporose héparinique pure jusque là latente.

4 - Calcium.

Sa prescription n'apparait pas logique, puisque le pool métabolique du calcium est normal, que l'excrétion calcique est normale, et que les fonctions hormonales ne sont pas perturbées.

Il est probable que l'administration de calcium à ces malades n'a pas d'autre résultat qu'augmenter le taux de calcium fécal ou urinaire.

5 - Vitamines D.

Leur utilisation également est illogique, et de surcroît dangereuse. La mastocytose n'est ni un rachitisme ni une ostéomalacie, et il n'existe aucune raison de penser que l'apport vitaminiqueD est défaillant chez ces malades.

En outre, elles risquent de provoquer une dépolymérisation des mucopolysaccharides contenus dans les mastocytes, dont l'héparine, et d'avoir un effet ostéolytique (effet CARLSON) tout à fait opposé à celui recherché.

6 - Fluorure de Sodium.

Proposé par BERNSTEIN (28), ce traitement a été essayé avec succès sur deux malades atteints de mastocytose osseuse de type ostéoporotique, à des doses variant entre 50 et I50 mg par jour, d'une façon prolongée.

C'est un traitement qui parait simple, efficace, et relativement sans danger, exception faite d'un risque d'atteinte glomérulaire et optique, à vrai dire exceptionnel.

7 - Place de la chirurgie.

Elle est exceptionnelle, et seule l'observation de BENDEL et RACE fait état de l'excision en bloc d'une tuméfaction du tiers supérieur du tibia, chez leur malade.

Dans l'observation 39, de LEES et STROUD, la laminectomie et l'exérèse d'un kyste rachidien mastocytaire, amena la guérison apparente, avec disparition des signes de compression médullaire, mais il était noté une importante ostéolyse vertébrale qui témoignait de l'extension du processus mastocytaire.

8 - Autres thérapeutiques : antihépariniques ?

Aucune observation ne fait état d'un essai de traitement par les antihépariniques. C'est cependant celui qui, à priori, semblerait

le plus approprié, puisqu'à visée pathogénique.

On objectera qu'on ignore si l'effet antihéparinique de ces drogues va de pair avec une problématique action antiostéolytique.

Nous pensons, cependant, que ce traitement mérite d'être tenté.

C O N C L U S I O N

Nous avons retenu, dans la littérature mondiale, 50 observations de mastocytose osseuse, auxquelles nous avons ajouté une observation personnelle d'ostéoporose rachidienne diffuse.

Sur ces 50 observations, nous en avons écarté 5 qui n'ont pas de critères de certitude suffisants.

Il est remarquable de noter que, dans 8 observations, dont la nôtre, on constate histologiquement la présence de mastocytes dans le cortex ou dans la moelle.

L'étude de 45 observations définitivement retenues nous a permis de dégager un certain nombre de faits, cliniques, biologiques et radiologiques.

- Cliniquement : il faut retenir la latence fréquente des manifestations osseuses de la mastocytose, particulièrement dans les formes localisées.

- Biologiquement : mis à part les cas d'anémie, de pancytopénie de leucocytose, de leucémie, qui sont plus, à vrai dire, en rapport avec l'atteinte systémique généralisée qu'avec la mastocytose osseuse, nous avons souligné l'intérêt du dosage de l'histaminurie, qui traduit avec beaucoup de fidélité l'intensité de l'extension systémique.

En ce qui concerne les bilans biologiques osseux, nous n'avons pas relevé, dans la littérature, de variations significatives dans l'étude du métabolisme calcique, ni dans celle des fonctionnements parathyroïdien et rénal.

- Mais c'est radiologiquement que la mastocytose osseuse prend tout son intérêt.

Seul, l'examen radiologique systématiquement mené devant toute forme cutanée peut aboutir à la découverte :

- d'images ostéolytiques
- d'images d'ostéocondensation
- ou d'images mixtes, associant ces deux formes.

Ces lésions radiologiques sont :

- soit uniques,
- soit multiples

et peuvent toucher toutes les parties du squelette, avec une particulière prédilection pour :

- le crâne
- les côtes
- le bassin et le rachis
- et ensuite les os longs

- l'étude histologique de ces lésions permet de distinguer deux phénomènes qui sont étroitement superposés, donnant un aspect uniforme aux coupes osseuses :

- d'une part, une résorption osseuse qui est essentiellement marquée :
  - par la disparition plus ou moins complète des ostéocytes, au sein de travées osseuses grossières, où l'os primitif ne subsiste qu'en petite quantité,
  - et par l'aspect irrégulier, dentelé, de la bordure ostéoïde, où les spicules osseux sont en voie de lyse, malgré l'absence d'ostéoclastes.

- d'autre part, une néoformation osseuse grossière, caricaturale, formée d'os spongieux ou fibrillaire, d'où les ostéoblastes sont absents, remplacés par des amas de fibroblastes.

Dans quelques observations privilégiées, il a été possible, grâce aux colorations métachromatiques, de mettre en évidence des mastocytes, qui sont parfois en voie de transformation fibroblastique.

- A la lumière de ces observations et des différents travaux concernant les propriétés de l'héparine, de l'acide hyaluronique, de l'histamine, qui sont les constituants essentiels des granulations mastocytaires, nous avons émis l'hypothèse pathogénique suivante, permettant d'expliquer les aspects radiologiques et le caractère évolutif des lésions ; cette hypothèse peut se résumer ainsi :

- dans un premier temps, l'héparine libérée des mastocytes au cours du phénomène dit de "dégranulation", provoquerait une ostéolyse et empêcherait la réparation cellulaire osseuse. Ce phénomène aboutirait à une ostéoporose.

- dans un deuxième temps, l'acide hyaluronique, lui aussi d'origine mastocytaire, et peut être aussi l'héparine, favoriseraient la formation d'une trame conjonctive, qui viendrait s'apposer à l'os primitif restant, et dans laquelle les mastocytes dégranulés se transformeraient en fibroblastes.

La fixation du calcium libéré au cours du premier stade aboutirait à la formation d'une ostéocondensation.

Cette hypothèse, qui repose sur des données physiopathologiques acquises en ce qui concerne les effets de l'héparine et des autres produits de la cellule mastocytaire, permettrait ainsi de comprendre que les bilans calciques aient toujours été équilibrés dans les mastocytoses osseuses diffuses.

Actuellement du moins, on ne possède aucun moyen thérapeutique efficace sur la prolifération mastocytaire, d'autant qu'on ignore les raisons mêmes de cette métaplasie. On ne dispose d'aucun traitement de la mastocytose osseuse, bien que des travaux récents aient

fait état d'une amélioration sous l'effet du fluorure de sodium. Mais le recul est insuffisant pourjuger du caractère durable de cette amélioration.

B I B L I O G R A P H I E

I - ADAMS-RAY J. Mast-cells and monoamines.
Experimentia, I964 20, 80-83.

2 - AGOSTINI La mastocytose cutanée est-elle une réticulo-hitiocytose?
Il Dermosifiligrafo, I947, 7-8.

3 - ALLEN. Mitosis in mast-cells in the rat.
The Anat. Record. I96I, I39, n°I, I3-2I.

4 - ARVY L. Les labrocytes (Mastzellen).
Rev. Hémat. I955, I0, 55-94.

5 - ARVY L. Les variations expérimentales et physiopathologiques des labrocytes.
Proc. of the 8th Congress of the European Soc. of Haemat.
I96I, Vienne, n° 86 a.

6 - ASBOE-HANSEN G. The mast cell : cortisone action on connective tissue.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. I952, 80, 677-679.

7 - ASBOE-HANSEN G. Urticaria pigmentosa with bone lesions.
Acta Derm. Vener. I953, 33, 6, 47I-475.

8 - ASBOE-HANSEN G. The Mast cell
International Review of Cytology (N. Y.), I954, 3, 399-435.

9 - ASBOE-HANSEN G. et KAALUND-JORGENSEN O. Systemic mast cell disease involving skin, liver, bone marrow and blood, associated with disseminated xahtomata.
Acta Haemat. I956, I6, 273.

I0 - ASBOE-HANSEN G. et WEGELIUS O. Serotonine and connective tissue.
Nature, I956, I78-262.

II - ASBOE-HANSEN G. On the structure and functions of mast cells in connective tissue.
Ch. Thomas, Springfield, I957, III, I2-26.

I2 - ASBOE-HANSEN G. Mastocytosis with urinary excretion of hyaluronic acid and chondroïtine sulfuric acid.
Amer. J. of Med. I964, 36, I44-I5I.

I3 - BAECKELAND E. Cultures de mastocytes "in vitro".
Path. et Biologie I966, I4, n° 3-4, I49-I57.

I4 - BAECKELAND E. Modifications morphologiques des mastocytes en rapport avec les processus de coagulation.
Compte Rendu Soc. Biol. I962, I56, 3, 525-528.

I5 - BALBI E. Ricerche intorno alla patogenesi dell'urticaria pigmentosa.
G. Ital. Dermat. e Sif. I949, 90, 82.

I6 - BALI T. Mast cells in neoplasm.
Cancer research. I949, 9, 553.

I7 - BALI T. et FURTH J. A transplantable splenic tumor rich in mast cells : observations on mast cells in varied neoplasms.
Am. J. of Path. I949, 25, 4, 605-626.

I8 - BARKER L. P. Urticaria pigmentosa with possible systemic manifestations. Case presentation at Atlantic Dermatological conference. March I0, I956.
A. M. A. Arch. Dermat. I957.

I9 - BARTOLI G. Observations et considérations sur les mastzellen.
Revista di Anatomia Pathologica di Oncologia. I955, I0, 355-42I.

20 - BATTEZATTI M. Sur la présence de mastzellen dans la paroi des artères et dans la moelle osseuse, dans les thrombo-angéites.
Presse Med. I95I, 59, I268.

2I - BEARE M. Urticaria pigmentosa and allied diseases.
Brit. J. Dermat. I958, 70, 4I8-425.

22 - BECKER S. W. Urticaria pigmentosa.
Arch. Derm. Syph. I955, 7I, 703-7I2.

23 - BENDEL W. L. et RACE G. J. Urticaria pigmentosa with bone involvement.
J. of Bone and Joint Surgery. I963, 45-A, I043-I056.

24 - BENDITT E., WONG R. C., ARASE M. et ROEPER E. Hydroxytryptamine in mast cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I955, 90, 303-304.

25 - BENDITT E. P. Morphology-chemistry and functions of mast cells.
Am. N. York Acad. Sc. I958, 73, 204-2II.

26 - BENSLY S. H. On the origin of mast cells.
Anat. Rec. I952, II2, 390.

27 - BERLIN Ch. Urticaria pigmentosa as a systemic disease.
Arch. Dermat. Syph. I955, 7I, 703.

28 - BERNSTEIN D. S. et GURI Ch. Urticaria pigmentosa associated with osteoporosis. Treatment with sodium fluoride.
Arthritis and Rheumat. I963, 6, 262-263.

29 - BERTELLOTTI L. L'urticaria pigmentosa come reticuloendoteliosi sistemica ad orientamento monomorfo (A proposito di un caso).
G. Ital. di Dermat. e Sif. I943, 84, 698-7I7.

30 - BIGART M. Cirrhose de Hanot et leucémie à mastzellen.
Compte rendu Soc. Biol. I902, 54,I529.

3I - BISMUTH V., BERNARD J., BOURDON D., BARD M. et CHOQUET C. A propos d'une forme ostéocondensante d'une mastocytose.
Journal de Radiologie. I964, n° II, 45, 742-745.

32 - BLOOM F. Spontaneous solitary and multiple mast cell tumors (Mastocytoma) in dogs.
Arch. Path. I942, 33, 66I-676.

33 - BLOOM F., FRIBERG U. et LARSSON B. Some observations on the fine structure of mast cells tumors (Mastocytoma)
Nordisk veterinaer medicine. I956, 8, 43-55.

34 - BLUEFARB S. M. et SALK M. R. Urticaria pigmentosa with bone lesions, gastrointestinal symptoms and splenomegaly.
A. M. A. Arch. Dermat. and Syph. I954, 70, 376-377.

35 - BOLGERT et LE SOURD. Urticaire pigmentaire avec altérations hématologiques discrètes.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. I950, 57, 34I.

36 - BONDET et BOURGEOIS. Urticaire pigmentaire. Tardives modifications sanguines.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. I950, 57, 255.

37 - BRAUNSTEINER H. et THUMB N. Mastocytes basophiles et libération d'héparine.
Lipoprotein lipase symposium. Wien. I952, pp. 9-I5.

38 - BREMY P. Die Gewebsmastzellen in menschlichen knochenmark.
G. Thieme. Stuttgart. I950, I-78.

39 - BRINKMANN E. Mastzellen reticulose (Gewebsbasophilen) mit histaminbedingtem flush und übergang in gewebsbasophilen leukemia.
Schw. Med. Wosch. I959, 89, I046.

40 - BRODEUR P. et GARDNER L. Urticaria pigmentosa as a problem in diagnosis ; report of two cases, one of with systemic involvement.
New Eng. Journ. Med. I956, 254, II65.

4I - BROGREN N., DUNNER H., HAMRIN B., PERNOW B., THEANDER G. et WALDENSTROM J. Urticaria pigmentosa (Mastocytosis).
Acta Med. Scand. I959, I63, 223.

42 - BURGEL E. et OLEK H. G.
Fortschr. Roëntgen. I959, 90, I85-I90.

43 - BURKL. Uber Mastzellen und ihre aufgaben.
Wiener Kliniche Wochenschrift. I952, 62, 23, 4II-4I5.

44 - BURTON A. L. The fate of normal mast cells studied in tissue culture by means of time lapse cinephotomicrography.
Anat. Rec. I960, I36, n° 3, 407-4I2.

45 - CALNAN C. D. Urticaria pigmentosa with bone lesions : two cases
Proc. Roy. Soc. Medecine I953, 46, 544 et British J. Dermat. I953, 65, 375-376.

46 - CAMPAGNI et BENASSI Di alcune proprieta istochemiche dei granuli delle mastzellen.
Boll. della Societa italiana di Biol. Sperimentale. I950, XXVI, 23I.

47 - CAMPAGNI M. Function of mast cells.
Lancet, I95I, I, 260-802.

48 - CAWLEY E. P., MOWRY R. W., LOPTON C. H. Jr., WHEELER C. E. The remarquable tissue mastcell. With observations on mast cell acid polysaccharides in the cutaneous lesions of urticaria pigmentosa.
A. M. A. Arch; Dermat. I959, 80, 725-730.

49 - CAZAL P. Mastocytos, mastocytomes, histamine et héparine.
Montpellier médical. I942, I52-I55.

50 - CAZAL P. Mastocytose médullaire et aplasie.
Congrès international d'hématologie. Paris I954.

5I - CAZAL P. La mastocytose ganglionnaire.
Le sang, I955, 26, 585.

52 - CHIMI. Contribution à l'étude de l'urticaire pigmentaire (à propos d'un cas à forme tumorale).
Thèse Lyon, I93I.

53 -CLYMAN S. et REIN C. R. Urticaria pigmentosa associated with bone lesions. A survey and report of eight cases.
J. Invest. Dermatol. I952, I9, I79-I82.

54 - CODE C. F. Histamine in blood.
physiol. Rev. I952, 32, 47-65.

55 - COMPTON A. S. A cytochemical and cytological study of the connective tissue mast cell.
Amer. J. Anat. I952, 9I, 30I-323.

56 - CORDERO A. Ricerche clinico-sperimentali in a caso di urticaria pigmentosa.
Minerva Dermatol. I954, 29, 55-64.

57 - CRAMER W., SIMPSON W. L. Mast cells in experimental skin carcinogenesis.
Cancer Res. I944, 4, 606-6I6.

58 - DALCQ, MASSART A. Aspects physicochimiques de la métachromasie in vivo au bleu de toluidine
Compte rendu Soc. Biol. I952, I46, I7-I8.

59 - DAVIES M. J., LAWLER J. C. et HIGDON R. S. Studies on an adult with urticaria pigmentosa.
A. M. A. Arch. Dermat. I958, 77, 224.

60 -DARIER J. Précis de dermatologie.
4e Ed. Paris, Masson et Cie, I928, p. I02I.

6I - DEGOS, LORTAT-JACOB E., MALLARME J., SAUVAN R. Réticulose à mastocytes.
Bull. Soc. Franç. et syph. I95I, 58, 435.

62 - DEGOS R. Urticaire pigmentaire.
Dermatol. I953, II0.

63 - DEGOS R., LORTAT-JACOB E., HEWITT J., OSSIPOWSKI B. Réticulose à mastocytes - Forme cutanée diffuse.
Bull. Soc. Franç. Derm. et syph. I952, 59, 247.

64 - DEGOS R., COTTENOT. Physiologie du mastocyte cellulaire, rôle de la surrénale sur le stokage mastocytaire.
Bull. Soc. Franç. Derm et Syph. I953, 60, 228.

65 - DEGOS R., DELORT J., OSSIPOWSKI B. Réticulose à mastocytes (à propos de deux nouveaux cas).
Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. I953, 60, I56.

66 - DEGOS R. Les mastocytoses.
Bull. mens. Soc. méd. hôp. Paris. I956, 72, III.

67 - DEGOS R. Urticaire pigmentaire et mastocytoses.
Rev. Praticien. XIII, I963. n° 6, p. 60I-6I6.

68 - DEGOS R. Urticaria pigmentosa y otros tipos de mastocitosis.
Actas dermo-sif. I955, 46, 759-785.

69 - DEGOS R., DELORT J., et HEWITT J. Reticulose à mastocytes. Forme cutanée diffuse sans urticaire pigmentaire.
Bull. soc. franç. Dermatol. et Syphil. I954, 6I, 97-99.

70 - DEMIS D. J., WALTON M. D. et HIGDON R. S. Histaminuria in urticaria pigmentosa. A clinical study and review of recent literature with definition of Mastocytosis syndrom.
A. M. A. Arch. Dermatol. I96I, 83, I27-I38.

7I - DEMIS D. J. The mastocytosis syndrom : clinical and biochemical studies.
In Ann. Intern. Med. I962, 56, 684.

72 - DEMIS D. J. et ZIMES J. G. Histaminuria in mastocytosis.
Arch. Int. Med. I963, III, 309-3I5.

73 - DEUTSCH E., ELLEGAST H. et NOSKO L. Knochen - und Blutgerinnungsveränderungen bei Urticaria pigmentosa.
Hautarzt. I956, 7,257-260.

74 - DE GRACIANSKI Mastocytose généralisée chez l'adulte avec troubles sanguins.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. I964, 7I, 432-436.

75 - DI GUGLIELMO G. Emoïstioblasti in orientamento granulocitico basophilo (mastleucociti istoïdi in circolo)
Haematologica. I925, 6, 74.

76 - DOWNEY H. Die entstchung von Mastzellen aus Lymphocyten und Plasmazellen.
Werh. Deutsch anat. Gellesch. I9II, 25, 74.

77 - DOWNEY H. Heteroplastic development of eosinophiles leucocytes and a hematogenous mast cells in bone marrow of guinea pig.
Anat. Rev. I9I4, 8, I35-I37.

78 - DRENNAN J. M. The mast cells in urticaria pigmentosa.
J. Path. et Bact. I95I, 62, 5I3-520.

79 - DRENNAN J. M. Investigation in a case of urticaria pigmentosa.
Brit. J. of Derm. I95I, 63, 7.

80 - DRENNAN J. M., BEARE J. M. Solitary mast-cell naevus.
J. Path. et Bact. I954, 68, 345-356.

8I -DUNN T., POTTER M. A transplantable mast-cell neoplasm in the mouse.
J. Nat. Cancer inst. I957, I8, 587-60I.

82 - DUPERRAT B., SABLET Mastocytose xanthélasmoïde.
Bull. Soc. Franç. Derm. et syph. I952, 59, 250.

83 - EDELSTEIN A. J. Urticaria pigmentosa with bone changes.
A. M. A. Arch. Dermat. I956, 74, 676.

84 - EFRATI P. E., KLAJMAN A., SPITZ H. Mast cell leukaemia ? Malignant mastocytosis with leukaemic manifestions.
Blood., I957, I2, 869-882.

85 - EHRICH W. E. Histamine in mastcells.
Science, I953, I8, 603.

86 - EHRICH W. E. The functional significance of various leukocytes in inflamation.
J. Mt. Sinaï hosp. I949, I5, 337.

87 - EHRLICH P. Beitrage zur kenntnis der anilinfarungen und ihrer verwendung in der mikroskopischen technik.
Arch. f. mikr. Anat. I877, I3, 263.

88 - EHRLICH P. Beitrage zur Henntnis der granuliorten Bindegewebszellen und der eosinophilen leukocyten.
Arch. Physiol. I879, 3, I66-I69.

89 - EHRLICH P., LAZARUS A. Die anamie vol. I. Normale und pathologische histologie des blutes wien Hölder. I898, Revue et republiée en I909.

90 - ELLIS J. Urticaris pigmentosa. A report of a case with autopsy.
Arch. of Path. I949, 48-5, 426-435.

9I - ENDE N. and CHERNISSE Splenic mastocytosis.
Blood. I958, I3, 36I.

92 - FADEM R. S. Tissue mast cells in human bone marrow.
Blood. I95I, 6, 6I4-630.

93 - FARRERAS-VALENTI P., ROZMAN C. Anémia aplastica con mastocitosis medular y alteraciones oseas : forma anatomo-clinica limitada de reticulosis mastocitaria idiopatica.
Rev. Clin. españ. I958, 68, 60-89.

94 - FAVRE-GILLY L'héparine, ses propriétés et leurs applications, son rôle en thérapeutique.
Vigot Frères. I95I.

95 - FAWCETT D. W. An experimental study of mast cell degranulation and regeneration.
Mass. anat. Rec. I955, I2I, 29-5I.

96 - FELDBERG W., SMITH A. N. Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine.
J. Physiol. I953, I22, 62.

97 - FINNERUD C. W. Urticaira pigmentosa (nodular type) with a summary of the literature.
Arch. Dermatol. and Syphilol. I923, 8, 344-358.

98 - FOX T. On xanthelasmoïdea. (An undescribed eruption).
Trans. Clin. Soc. LONDON, I875, 8, 53-57.

99 - FRIBERG, GRAF, ABERG On the histochemistry of the mastcells.
Acta path. et Microb. Scandina. I95I, 29-2, I97-20I.

I00 - FRICK. Zur physiopathologie der mastzellen, heparinspeicherung und ausschuttung.
Acta haem. I950, 4-2, 97-I09.

I0I - FRIEDMAN B. I., WILL J. J., FREIDMAN D. G., BRAUNSTEIN H. Tissue mast cells leukaemia.
Blood. I958, I3, 70-78.

I02- FRIEDRICKS. Basophil leukocyte.
Blood. I959, I4, 57I-583.

I03 - GEFFROY Y., LAUMONIER R., MATRAY F. Lestumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.
Revue Prat. XVII, I967, 727-745.

I04 - GRAHAM H. T., LOWRY O. H., WAHL N., PRIEBAT M. K. Mast cells as source of tissue histamine.
J. Exp. Med. I955, I02, 307-3I7.

I05 - GRIFFITH G., NICHOLS G., ASHER J., FLANAGAN B. Heparine osteoporosis.
J. A. M. A., I965, I93-2, 85-88.

I06 - GROSSFELD H., MEYER K., GOODMAN G. Differenciation of fibroblasts in tissue culture, as determined by mucopolysacch. production.
Proc. Soc. exp. Biol. (N Y); I955, 88, 3I-35.

I07 - GRUNBERG T., KAISER W. et MULLER U. Zur Pathogenese der urticaria pigmentosa.
Hautartz, I955, 6, 342-349.

I08 - GRUPPER C. Urticaria pigmentosa. Discussion à la Bronx Dermatological Society. March I9, I953, A. M. A. Arch. Dermat. et Syph. I954, 69, I08-II0.

I09 - GRUPPER et DE BRUX. Urticaire pigmentaire. Quelques acquisitions récentes. Bull? Soc. Franç. Derm. et Syph. I952, 59, 363.

II0 - GULDEN K. et NIEBAUER G. Vorläufige Litteilung zum Urticaria pigmentosa problem.
Wien. Klin. Wchnschr. I956, 68, 52.

III - HASEGAWA J. et BLUEFARB A. M. Urticaria pigmentosa (mastocytosis).
A. M. A. Arch. Int. Med. I960, I06, 4I7-427.

II2 - HASSELMAN C. M. et SCHOLDER-OEHICHEN C. Zum Problem der urticaria pigmentosa.
Arch. F. klin. u. exper. Dermat. I957, 205, 26I-27I.

II3 - HAVARD C. W. H. et SCOTT R. B. Urticaria pigmentosa with visceral and skeleton lesions.
Quart. J. Med. I959, 28, 459-470.

II4 - HEAD K. W. Cutaneous mast cell tumors in the Dog, cat and ox.
Brit. J. Dermat. I958, 70, 389-408.

II5 - HERMANS E. H. Sr. Cité par Asboe-Hansen (6).

II6 - HIBBS R. G., PHILIPPS J. H., BURCH G. E. Electron microscopy of human tissue mast cells.
J. A. M. A. I960, I74, 508.

II7 - HISSARD, MONCOURIER, JACQUET Une nouvelle affection hématologique, la mastocytose.
Compte rendu Acad. Sc. I950, 23I, 253-255.

II8 - HISSARD, MONCOURIER, JACQUET. A propos d'un cas de mastocytose - origine et évolution des mastocytes.
Réf. in Press. Med. I950, I362.

II9 - HISSARD, MONCOURIER, JACQUET. Sur la formation des mastocytes et l'origine de l'héparine.
Ac. Nat. Méd. Juillet I95I.

I20 - HISSARD, MONCOURIER, JACQUET. Etude d'une nouvelle hématodermie : la mastocytose.
Presse Méd. I95I, 59, 82, I765.

I2I - HISSARD, MONCOURIER, JACQUET. Etude d'un cas de mastocytose. Ann. de Méd. I95I, 52-6, 583.

I22 - HJELMANN G. Soc. Sc. Fenn. Comm. Biol. XV, I954, 2-4 (cité par SUNDBERG°.

I23 - HOLMGREN and WOHLFAHRT. Mast cells in experimental rat sarcomas. Cancer res. I947, 7, 686-69I.

I24 - HOLMGREN H. beitrag zur frage den genese der Ehrlischen Mastzellen.
Acta Anat. I946, 2, 40-56.

I25 - HOLMGREN H. et WILANDER O. Beitrag kenntnis der chemie und funktion der Ehrlischen Mastzellen.
I937, Zetschr. Mikr. Anat. Forsch. 42, 242-278.

I26 - HUDELLO-CAILLIAUL. Le tissu réticulo-endothélial à l'état normal et pathologique à propos d'un cas d'urticaire pigmentaire.
Ann. Derm. Syph. I928, I - 3, 9, I45.

I27 - HUNT T. E. and HUNT E. A. Mitotic activity of mast cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I957, 94, I66-I69.

I28 - JAFFE M. D. et WILLY P. W. Multiple fractures associated with long term sodium heparin therapy.
J. A. M. A. July I2, I965, I93, 2.

I29 - JANES J. and MAC DONALD J. R. Mast cells their distribution in various human tissue.
A. M. A. Arch. Path. I948, 45, 622-634.

I30 - JENSEN J. E. et LASSER E. C. Urticaria pigmentosa associated with widespread sclerosis of the spongia of bone.
Radiology, I958, 7I, 826-832.

I3I - JOAQUIM G. Uber Mastzellen leukaëmia.
Deutsch. Arch. Klin. Med. I906, 87, 437-455.

I32 - JOHNSON W. C. et HELNIG E. B. Solitary mastocytosis.
Arch. Derm. I96I, 84, 806.

I33 - JOHNSTONE J. M. The appearance and significance of tissue mast cells in human Bone Marrow.
J. Clin. Path. I954, 7, 275-279.

I34 - JORPES J. E. The origin and the physiology of heparin : the specific therapy in thrombosis.
Ann. Int. Med. I947, 27, 36I-370.

I35 - JUHLIN L., SHELLEY W. B. Role of mast cells and basophil in cold urticaria with associated systemic reactions.
J. A. M. A. I96I, I77, 37I-377.

I36 - JUHLIN L. Basophil leulocyte diffrential in blood and bone marrow.
Acta haemat. I963, 29, 89-95.

I37 - JULEN C., SNELLMAN O., SYLVEN B. Cytological and fractionation studies on the cytoplasmic constituents of tissue mast cells.
Acta physiol. scand. I949, I96, 289-305.

I38 - KABELITZ The morphology and significance ofthe tissue mast cells in the sternal punction.
Deutsch. Arch. J. klin. Med. Munich. I949, I94, 4-5, 499-5I2.

I39 -KELLER R. Tissue mast cells in anaphylactic and anaphylactord reactions.
Int. arch. allergy. I957, II, 328-34I.

I40 - KELLER R. Zur Bindung von histamin und serotonin in der mastzellen.
Armeimittel Forsch. I958, 8, 390-394.

I4I - KIERLAND R. R. Cité par SAGHER et SCHORR.

I42 - KONRAD J. et WINKLER A. Zur Pathogenese der urticaria pigmentosa in Zusammenhang mit der Mastzellen funktionen.
Hautarrtz, 1953, 4, 119-125.

I43 - LAGUNOFF D., PHILLIPS M., BENDITT E. The histochemical demonstration of histamine in mast cells.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. I96I, vol. 9, n° 5 p. 534-54I.

I44 - LEES M. H. et STROUD C. E. Bone lesions of urticaria pigmentosa in childhood.
Arch. Dis. Child. I959, 34, 205-209.

I45 - LEHNER J. Das mastzellen-problem und die metachromasie fräge.
Ergebn. Anat. Entwickl. Forsch. I924, 3, 409-499.

I46 - LENNERT K., VON KOSTER R., MARTIN HELMUT. Uber die mastzellen Leukamie.
Acta haemat. I956, I6, 255-272.

I47 - LENNERT K. Zur Mastzellen pathologie.
Proc. of the 8th. congress of the European Soc. of haematology. Vienne. I96I, n°I, 87.

I48 - LERNER M. R. et LERNER A. B. Urticaria pigmentosa with systemic lesions and osteosclerosis.
A. M. A. Arch. Dermatol. I960, 8I, 203-204.

I49 - LEVADITI C. Contribution à l'étude des Mastzellen et de la mastzellen leucocytose.
Thèse Paris, I902.

I50 - LISSIA? Reticulosis mastocitaria maligna.
Minerva Dermatologica. I960, 35, 232.

I5I - LITTLE E. G. A contribution to the study of Urticaria pigmentosa.
British J. Dermatol. I905, I7, pp. 355-373, 393-4II, 427-447, et I906, I8, p. I6-38.

I52 - LOEWENTHALM., SCHEN R. J., BERLIN C., WECHSLERT. Urticaria pigmentosa with systemic mast cell disease.
A. M. A. Arch. derm. L957, 75, 5I2-5I6.

I53 - MAC DONALD F. R. et PEIRCE C. B. Urticaria pigmentosa with bone lesions (systemic mast cell disease).
J. Canad. A. Radiologists, I957, 8, I5-I8.

I54 - MAC INTOSH F. C. Histamine and Intracellular Particles.
Ciba symposium on Histamine, Boston, Little, Brown and Co, I956, 20-35.

I55 - MAJOOR C. L. H. Heparin and osteoporosis.
Lancet, I965, 2, 64I.

I56 - MARINONE G. Sur la solubilité des granulations de mastzellen dans les leucémies myéloïdes.
Le sang; I947, I8, p. 405-407.

I57 - MARSHALL J., WALKER J., LURIC H., HANSEN J., NACKENSIE D., Solitary mastocytoma and the mastocytosis. A discussion of the mastocytosis and a report of two cases of solitary mastocytoma showing an unusual phenomenon of generalized flushing.
S. Afr. Med. I957, 3I, 867-876.

I58 - MAUPIN B. La serotonine. Dosage. Métabolisme. Pharmacologie. Quelques aspects biologiques.
Biologie médicale. XLIX. I960, p. 75-I64.

I59 - MENEGHINI C. L. Nuovi orientamenti sul problema patogenetico dell'urticaria pigmentosa.
Giorn. di derm. e sifilogr. I950, 9I-93.

I60 - MENEGHINI P. Sulla presenza di mast cellule nel midollo osseo.
Minerva medica. I95I, 42, II, 223-230.

I6I - MENEGHINI P. Urticaire pigmentaire et héparine. Etude pathogenique.
Presse medica. I949. 72, I060.

I62 - MESSERSCHMIDT J. Fréquence des mastzellen dans les frottis de moelle osseuse chez l'homme.
Rev. Hémat. I954, 9, n°2, I89-I97.

I63 - MICHAELIS L. Uber mastzellen.
München med. Wochenschnift. I902, 49, 225.

I64 - MICHAELIS L. Theory of metachromatic staining.
Biol. bull. I944, 87, I55.

I65 - MICHEL P. J., MOREL P. et CREYSSEL R. Urticaire pigmentaire généralisé avec mastocytose médullaire temporaire. Evolution vers une réticulose mastocytaire maligne.
IXe congrès Assoc. dermat. syphil. de langue française Lausanne, I - 3 Juin I956.

I66 - MICHELS N. A. The mast cells.
Downey's Handbook of hematology. I938, 23I, p. 295-296 et 344-345.

I67 - MOHER R. D., TANNENBAUM, ULTMANN. Systemic mast cell disease.
Ann. Intern. med. I963, 59, 6, 887-906.

I68 - MONTAGNA et NOBACK. Localization of lipids and other chemical substances in the mast cells of man and laboratory mammals.
Anatomical Record. I948, I00, 4, 534-545.

I69 - MOREL P. et PERRIN O. Le mastocyte. Mastocytose médullaire et hémopathies.
Bailliere et fils edit. Paris

I70 - MORRIONE T. G. Formation of collagen fibers by action of heparin on soluble collagen : Electron microscope study.
J. Exper. Med. I952, 96, I07-II4.

I7I - MULLIGAN. Neoplastic diseases of dogs mastcells sarcoma.
Arch. of path. I948, 46,5, 474-492.

I72- MULLIGAN R. M. Neoplasms of thedogs.
Baltimore, The Williams and Wilkins Co. I949.

I73 - MUTTER R. D., TANNENBAUM M. et ULTMANN J. E. Systemic mast cells disease.
Ann. of Int. med. I963, 59, 6, 887-905.

I74 - NAGAYO M. Studien über die Gewebmastzellen.
Zbl. allg. Path. path. anat. I928, 43, 289-293.

I75 - NETTLESHIP. Rare form of Urticaria : A chronic urticaria leaving brown stains ; nearly two years duration. In reports of Medical and Surgical Practice in the Hospitals of Great Britain. British Med. J. I869, 2, 323.

I76 - NICKEL W. R. Urticaria pigmentosa mastocytosis : a consideration of various manifestations.
A. M. A. Arch. Dermatol. I957, 76, 476-498.

I77 - OLIVER J., BLOOM F., MANGIERI. On the origin of heparin. An examination of the heparin content and the specific cytoplasmic particles of neoplastic mast cells.
Exp. Med. I947, 86, I07-II6.

I78 - ONO S., ZOMPETTI L., HAGEN P., FURTH J. Relation of mastocytoma to mast cell leukemia, and heparin histamin and serotonin to mast cells.
Blood. I959, I4, 770-780.

I79 - PADAWER J., MARSLAND D., PANKOVE J. L. Retourn to sphericity following centrifugal elongation of rat mast cells. (Population studies with rate of different ages).
Exp. cell. res. I960, 2I, 3I6-325.

I80 - PAFF G. H., BLOOM F. Vacuolisation and release of heparin in mast cells cultivated in vitro.
Anat. Record, I949, I04, 45-49.

I8I - PAFF G. H., BLOOM F., MONTAGNA N. The morphology and behaviour of neoplastic mast cells in tissue and in vitro.
Cancer res. I947, 7, 798-80I.

I82 - PAFF G. H., BLOOM F., REILLY C. The morphologuand behaviour of neoplastic mast cells cultivated in vitro.
J. Exp. Med. I947, 86, II7-I24.

I83 - PAGES F. et QUENARD R. Etude hématologique d'un cas d'urticaire pigmentaire.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. I950, 57, 577.

I84 - PARMANTIER J. Les lésions osseuses de l'urticaire pigmentaire.
Thèse Paris I954.

I85 - PAPPENHEIM A. Uber mastzellen.
Folia haemat. I908, 5, I56-I59.

I86 - PARROTT J. L. et LABORDE C. Captation de l'histamine par l'héparine.
C. R. Soc. de Biol. Paris, I95I, I45, I047-I05I.

I87 - PHILLIPS J. H. et HIBBS R. G. Electron microscopy study of tissue mast cells and chromaffin cells in man.
In J. of Clin. Invest. I960, 39, I0I7.

I88 - POPPEL M. H., GRUBER W. F., SILBER R., HOLDER A. K. et CHRISTIAN R. O. The Roentgen Manifestations of urticaria pigmentosa (Mastocytosis).
Am. J. Roentgenol. I959, 82, 239-249.

I89 - PRAKKEN J. R. et WOERDMANN M. J. Mast cells in diseases of the skin their relation to tissue eosinophilia.
Dermatologica. I952, I05, II6.

I90 - PRUNIERAS J. Contribution à l'étude du mastocyte.
R. L. Médical, I956.

I9I - QUATTRIN N., DINI E. Sulle mastocitosi leucemiche e non leucemiche.
Dermatologia. I959, I0, 7.

I92 - QUATTRIN N., DINI E. Leucemias basofilas agudos.
Sangre VI, I96I, 430-446.

I93 - QUENSEL U. Studien über die Gewebmastzellen.
Acta Path. et Microbiolog; Scandinavia. I933, Suppl. I6, 358-375.

I94 - RADDEN B. G. An investigation of the factors influencing the metachromatic staining of mast cells granules.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry I96I, Vol. 9, I65-I70.

I95 - RANVIER L. Les clasmastocytes.
C. R. Acad. Sc. I890, II0, I65.

I96 - REILLY E., SHINTANI J. and GOODMAN J. Systemic mast cell disease with urticaria pigmentosa.
Arch. Dermat. Syph. I955, 7I, 56I.

I97 - REMY D. Die mastocytose.
D. Med. wschr. I957, 82, 7I9-722.

I98 - REMY D. Systemic mast cell disease, with urticaira pigmentosa.
Germ. Med. Monthly, I957, 2, 235-237.

I99 - REVOL L., MOREL P. Mastocytes.
E. M. C. I959, Sang, I3.023-C^{20}, p. 5.

200 - RIDER T. L., STEIN A. A. et ABBUHL J. W. Generalized Mast cell disease and urticaria pigmentosa. Report of a case.
Pediatrics, I957, I9, I023-I032.

20I - RILEY J. F. The mast cells.
Livingston LTD, I959, Edimburgh and London.

202 - RILEY J. F. Heparin, histamin and mast cells.
Editorial. Blood, I954, 9, II23-II26.

203 - RILEY J. F. Pharmacology and functionsof mast cells.
Pharmacol. rev. I955, 7, 267-277.

204 - RILEY J. F. et WEST G. B. Presence of histamine in tissue mast cells.
J. Physiol. I953, I20, 528-537.

205 - RILEY J. F. The relationship of the tissue Mast cell to the blood vessels in the rat.
J. Pathol. Bacteriol. I953, 65, 46I-469.

206 - RILEY J. F. The riddle of the Mast cells. A tribute to Paul Ehrlich.
Lancet, I954, I, 84I-844.

207 - RINGOEN A. R. The mast Leucotytes in the Adult Guinea Pig under experimental conditions.
Am. J. Anat. I923, 3I, 3I9-337.

208 - ROHR K. Inflammation interstitielle de la moelle osseuse.
Le sang. I948, I9, 52I-527.

209 - ROHR K. Reaktive reticulosen des knochenmarkes.
Acta haemat. I952, 7, 32I-333.

2I0 - ROHR K. Myelofibrose und ostemyelosklerose (osteomyeloretikulose).
Acta haemat. I956, I5, 209.

2II - RONDANELLI E. G., FIORI G. P., GIORDANO M. Comportamento citochimicodei granuli specifici dei mastgranuloblasti e mast leucociti di un nuovo caso di leucemia basofili.
Acta histochemica, I962, I3, I6-30.

2I2 - ROWLEY D. A. et BENDITT E. P. 5 hydroxytryptamine and histamine as mediators of the vascula injury produced by agents which damage mast cells in rat.
J. Exper. Med. I956, I03, 399-4II.

2I3 - RUKAVINA J. G., DICKISON G. et CURTISS A. C. The simultaneous occurence of urticaria pigmentosa and primary systemic amyloïdosis : report of a case with autopsy findings.
J. Invest. Dermatol. I957, 28, 243-260.

2I4 - SAGHER F., COHEN C., SCHORR S. Concomittant bone changes in urticaria pigmentosa.
J. Inv. Dermat. I952, I8, 425-432.

2I5 - SAGHER F. Milestones in dermatology XX : mast cells disorders : the changing aspects of urticaria pigmentosa from a pure cutaneous to a systemic disease.
Excerpta Med. Amst. Sect. XIII, I956, I0, 3II-3I3.

2I6 - SAGHER F., LIBAN E., UNGAR H. et SCHORR S. Urticaria pigmentosa with bone involvement : Mast cell aggregates in bones and myelosclerosis found at autopsy in case dying of monocytic leukemia.
J. Invest. Dermat. I956, 27, 355-368.

2I7 - SAGHER F. et SCHORR S. Bone lesions in urticaria pigmentosa.
J. Invest. Dermat. I956, 26, 43I-434.

2I8 - SANGSTER A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factiticus urticaria, and pigmentation : "Urticaria Pigmentosa".
Trans. Clin. Soc. LOndon, I878, II, I6I-I63.

2I9 - SCHAFFER J. Sur l'urticaire pigmentaire et le problème des mastocytes.
Acta. Derm. Ven. VII, I927, 3, I6I.

220 - SCHORR S., SAGHER F. et LIBAN E. Generalized osteosclerosis in Urticaria pigmentosa. The radiologic aspect.
Acta radiol. I956, 46, 575-586.

22I - SCHORR S., LOEWENTHAL M., BERLIN Ch. RABINOWITZ M. et EFRATI P. Mastocytosis : Urticaria pigmentosa, Myelofibrosclerosis and Obliterative Panarteritis.
Clin. Radiology, I964, I5, n° I, 84-89.

222 - SEZARY A. A propos de la nosologie de l'urticaire pigmentaire. Les mastocytes.
Bull. soc. franç. derm. syph. I936, 43, 78.

223 - SEZARY A., LEVY-COBLENTZ G., CHAUVILLON P. Dermographisme et mastocytes.
Bull. soc. franç. derm. syph. I936, 43, 359.

224 - SHAIR H. M. et CASPER S. L. Cités par Sagher et Schorr. I955.

225 - SJOERDSMA A., WAALKES T. and WEISSBACH. Serotonine and histamine in mast cells.
Science, I957, I25, I202.

226 - SMITH D. E. Nature of secretory activity of the mast cell.
Anc. J. physiol. I958, I93, 573-575.

227 - STAEMMLER M. Untersuchungen über das vorkommen und vedentung der hitogenien mastzellen in menschlichen körper unter normalen und pathologischen verhältnissen.
Francfurt, ztschr. path., I92I, 25 p. 39I-435.

228 - STARK E., VAN BUSKIRK F. W. et DALY J. F. Radiologic and pathologic bone changes associated with urticaria pigmentosa ; report of a case.
A. M. A. Arch. Path. I956, 62, I43-I48.

229 - STOECKENIUS W. Zur Flinstruktur der granulamenschlichen Gewebsmastzellen.
Exp. cell. res. I956, II, 656-658.

230 - STOFBERG A. The significance of the leucocyte concentrate in the demonstration of tumor cells in the blood.
Acta haemat. I963, 29, 65-79.

23I - SUNDBERG MARCUS On the mast cells in the human vessel Wall (a quantitative study on changes at differents ages).
Helsingfors I955.

232 - SYLVEN B. The cytoplasm of living tissue mast cells in visual phase contrast.
Exp. cell. res. I, I950, 492-493.

233 - SWEDA J. A. Systemic mast cell disease. A review and report of three cases.
Amer. J. Med. I962, 32, 227-240.

234 - TEICHERT G. Spongiosklerose Bei der mastzellen reticulose.
Deusch med. Wsch. I962, 24, I242-I246.

235 - TEXIER M. L. Sur un cas de mastocytose chez l'enfant.
Bull. soc. franç. derm. syph. I953, 60, 205.

236 - THORSON A., BIORK G., BJORKMAN G. et WALDENSTROM J. Malignant carcinoïd of small intestin with metastases to liver, valvular disease of right side of heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and unusual type of cyanosis : clinical and pathologic syndrome.
Am. Heart J. I954, 47, 795-8I7.

237 - TISCHENDORF - HARTMANN Macroglobulinémie avec une hyperplasie des mastocytes tissulaires.
Acta haemat. Bâle, I950, I6, 374-383.

238 - TOMILSON et FIEWEL : Cités par Beare (20).

239 - TOTTERMANN G. Are basophilic leucocytes "heparinocytes"?
Acta med. Scand. I948, I30-I76.

240 - TOURAINE A., SOLENTE G. et RENAULT P. Urticaire pigmentaire avec réaction splénique et myélinique.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. I933, 40, I69I-I694.

24I - TRINCAO R. Os mastocitos. Alguns aspectos da sua fisiopatologia.
Archivos do instituto de patologia geral. - Vol VII et VIII, Coimbra editorial, I953.

242 - UNNA P. G. The histopathology of the disorder of the skin, p. 955.
Trans. by Norman Walker. NewYork, Mac Millan and Co. I896.

243 - URBACK F., BELL W. N. et JACOBSON C. Studies on urticaria pigmentosa. Release of heparinoid material into circulation following direct stimulation of urticaria pigmentosa lesions.
J. Invest. Dermat. I955, 25, 2II-2I4.

244 - URIST M. R. et MAC LEAN F. C. Accumulation of mast cells in endosteum of bone or calcium deficient rats.
Arch. Path. I957, 63, 239-252.

245 - URTUBEY L. Nouvelles observations sur la signification des Mastocytes.
Bull. hist. appliq. à la physiologie. I948, 25, I5I-I55.

246 - UVNAS B., THON I. L. Isolation of "biologically intact" mast cells.
Exp. cell. res. I959, I8, 5I2-520.

247 - UVNAS B., THON I. L. Evidence for enzymatic histamine release from isolated rat mast cells.
Exp. cell res. I96I, 23, 45-47.

248 - VALLONE A. Le mastzellen noi connettivi dei diversi organi e noi varie dei processi morboso dell uomo.
Arch. de Vecchi. I945, 7, 294.

249 - VELICAN C. et VELICAN D. Observation sur le noyau des mastocytes.
Le sang. I958, 29, 708. 7I7.

250 - VELICAN C. et VELICAN D. Le mastocyte expérimental.
Presse med. I958, 66, I689.

25I - WALDENSTROM J., PERNOW B., SILWER H.
Acta med. Scand. I956, I56, 73.

252 - WATERS W. J. et LACSON P. S. Mast cell leukemia presenting as urticaria pigmentosa. Report of a case.
Pediatrics, I957, I9, I033-I042.

253 - WEIDMAN A. I. et FRANFS A. G. Hodgkin's disease concurrent with urticaria pigmentosa.
A. M. A. Arch. Derm. I963, 88, I67-I7I.

254 - WEILL P. Mastocytes et carcinomes.
Virchow's Arch. Path. Anat. I9I9, 2I2-226.

255 - WEILL P. Mastzellenstudien an Sarkommetastasen.
Folia haemato. I9I9, 23, I85.

256 - WEST G. B. Histamine and Mast cells. Ciba Symposium on histamine.
Boston, Little, Brown and Co, I956, I4-I9.

257 - WESTPHAL E. Uber Mastzellen. I89I, Berlin Hurschwald.

258 - WILLANDER O. Heparin and mastocytes.
Acta med. scand. I938, 94, 258.

259 - WILLIAM J., WILLIAMS M. D., EDNA LARSON Ph. D., THEODORE L., PHILLIPS. A neoplastic connective tissue mast cell capable of continuous growth in tissue culture.
The Journal of biophysical and biochemical cytology. I959, 6, n° 3, 36I-368.

260 - WILLIAMS G. T. Tissue mastcells in human bone marrow.
American J. clin. Path. I952, 22, I039-I043.

26I - WINDHOLZ F. et FOSTER S. E. Bone sclerosis in leukemic and in non leukemic myelosis.
Am. J. Roentgenol. I949, 6I, 6I.

262 - ZAK F. G., COVEY J. A. et SNODGRASS J. J. Osseous lesions in urticaira pigmentosa.
New England J. Med. I957, 256, 56-59.

263 - ZOLLINGER H. U. Gewebsmastzellen und heparin.
Experentia I950, 6, 384-386.

Vu, le Président du
Jury de Thèse
Professeur S. DE SEZE

Vu, le Doyen
Pour le Doyen,
l'Assesseur :
D. BARGETON

Vu et
Permis d'imprimer ,
Le Recteur :
J. ROCHE

Le I9 - 4 - I967.